

BA

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-201993

(43)Date of publication of application : 10.08.1993

(51)Int.Cl.

C07D233/88  
A61K 31/415  
A61K 31/415  
A61K 31/425  
A61K 31/53  
C07D277/54  
C07D487/04  
C07D513/04

(21)Application number : 04-222325

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 21.08.1992

(72)Inventor : MIYAJIMA KEISUKE  
YASUI BONPEI  
MOTOYAMA MASAOKI  
ISHIKAWA SHINTARO  
YASUMURA KOICHI

(30)Priority

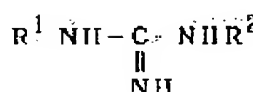
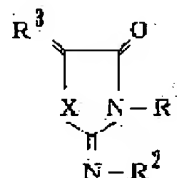
Priority number : 03215621 Priority date : 27.08.1991 Priority country : JP

## (54) MAILLARD REACTION-INHIBITING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new Maillard reaction-inhibiting agent containing a specific compound as an active ingredient and useful for the treatment of diseases accompanied by diabetic complications and aging.

CONSTITUTION: The objective inhibiting agent contains one or more of a compound of formula I [R1 is H, lower alkyl, etc.; R2 is NHR4, N=R6 (R4 is H, phenylsulfonyl which may have one to three of substituents such as halogeno and nitro groups on the phenyl ring, etc.; R6 is lower alkylidene, lower alkenylidene, etc.); R3 is two hydrogen atoms, phenyl lower alkylidene which may have R3 is two hydrogen atoms, phenyl lower alkylidene which may have a substituent such as halogen on the phenyl ring; X is -S-, -N(R7) (R7 is H, lower alkyl, etc.); but R1 and R4, R4 and R7 are combined with each other to form an oxoethylene group, etc.] as an active ingredient. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III (R8 is ester residue) in a solvent such as methanol preferably at 60-100° C. For example, 2-isopropylidenehydrazonoimidazolidin-4-one.



## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

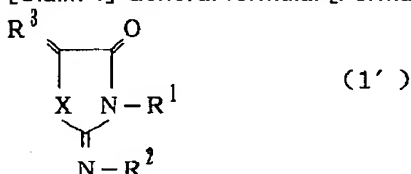
---

**CLAIMS**


---

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula. [Formula 1]



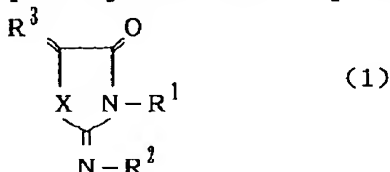
R<sup>1</sup> among [formula A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group, A low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, the phenoxy low-grade alkanoyl machine which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, or a low-grade cycloalkyl machine is shown. R<sup>2</sup> Basis - NHR<sup>4</sup> {R<sup>4</sup> on a hydrogen atom and a phenyl ring Halogen atom, The phenyl sulfonyl machine which has had 1-3 substituents chosen from a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group, Phenyl low-grade alkanoyl machine or basis-CO-NHR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup> shows the phenyl group, phenyl low-grade alkyl group, or naphthyl group which has had the halogen atom on a low-grade alkyl group and phenyl ring.) } is shown or it is R<sup>2</sup>. Basis-N=R<sup>6</sup> {R<sup>6</sup> Low-grade alkylidene machine, On the low-grade alkylidene machine which has 1-2 low-grade cycloalkyl machines, and a phenyl ring, a halogen atom, A carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a nitro group, a hydroxyl group, The phenyl low-grade alkylidene machine which has had 1-3 substituents chosen from a lower alkoxy group and a halogenation low-grade alkyl group, The phenoxy low-grade alkylidene machine which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkenylidene machine which has had the nitro group on a phenyl ring, a low-grade alkenylidene machine, a low-grade cycloalkylidene machine, or a phenyl ring is shown. } is shown and it is R<sup>3</sup>. The phenyl low-grade alkylidene machine or phenyl low-grade alkenylidene machine which has had two hydrogen atoms and the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown. X is -S- or -N (R<sup>7</sup>). - (R<sup>7</sup> shows a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group.) It is shown and is R<sup>1</sup>. R<sup>4</sup> or R<sup>4</sup> R<sup>7</sup> You may form the oxo ethylene unitedly. However, R<sup>1</sup> A hydrogen atom and R<sup>3</sup> By two hydrogen atoms, and when X is -S- R<sup>2</sup> Basis - NHR<sup>4</sup> (phenyl sulfonyl machine which R<sup>4</sup> has had the lower alkoxy group on a hydrogen atom or a phenyl ring), R<sup>2</sup> [ or ] -- basis-N=R<sup>6</sup> (R<sup>6</sup> -- a low-grade alkylidene machine and phenyl ring top -- a halogen atom --) Don't be the phenyl low-grade alkenylidene machine which has had the nitro group on the phenyl low-grade alkylidene machine which has had the substituent chosen from a nitro group, a hydroxyl group, and a lower alkoxy group, or a phenyl ring. R<sup>1</sup> [ furthermore, ] A hydrogen atom and R<sup>2</sup> Basis-N=R<sup>6</sup> and the case where X is -S- or -NH- R<sup>3</sup> R<sup>6</sup> Don't be a phenyl low-grade alkylidene machine simultaneously. Furthermore, it is R<sup>2</sup> again. Basis - NHR<sup>4</sup> and R<sup>3</sup> It is R<sup>1</sup>, when it is two hydrogen atoms and X is -S-. R<sup>4</sup> Don't form an oxo ethylene unitedly.] The compound come out of and shown, or its salt.

[Claim 2] R<sup>1</sup> a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a

low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group — it is — R2 Basis-NHR4 it is — or — R2 [ or ] Basis-N=R6 [— R6 shows a low-grade alkylidene machine, the low-grade alkylidene machine which has 1-2 low-grade cycloalkyl machines, the phenyl low-grade alkylidene machine which has had the carboxyl group on a phenyl ring, a phenyl low-grade alkenylidene machine, a low-grade alkenylidene machine, or a low-grade cyclo alkylidene machine ] — it is — R3 two hydrogen atoms or a phenyl low-grade alkenylidene machine — it is — X -N(R7)— it is — R1 R4 forming an oxo ethylene unitedly — there is nothing — R2 Basis-NHR4 it is — a case — surely — R4 R7 The compound according to claim 1 which joins together and forms an oxo ethylene, or its salt.

[Claim 3] R1 A hydrogen atom, a carboxy low-grade alkyl group, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, It is the phenoxy low-grade alkanoyl machine or low-grade cycloalkyl machine which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring. R2 Basis-NHR4 it is — or — R2 [ or ] Basis-N=R6 [— R6 — a low-grade alkylidene machine — On a phenyl ring, a halogen atom, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, The phenyl low-grade alkylidene machine which has had the substituent chosen from a hydroxyl group and a halogenation low-grade alkyl group, The phenoxy low-grade alkylidene machine which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkenylidene machine which has had the nitro group on a phenyl ring, or a phenyl ring is shown. It is] and is R3. It is the phenyl low-grade alkylidene machine or phenyl low-grade alkenylidene machine which has had two hydrogen atoms and the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring, X is -S-, and it is R1. R4 and R4 R7 They are the compound according to claim 1 which joins together and does not form an oxo ethylene, or its salt.

[Claim 4] General formula. [Formula 2]



R1 among [formula A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group, A low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, the phenoxy low-grade alkanoyl machine which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, or a low-grade cycloalkyl machine is shown. R2 Basis - NHR4 {R4 on a hydrogen atom and a phenyl ring Halogen atom, The phenyl sulfonyl machine which has had 1-3 substituents chosen from a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group, Phenyl low-grade alkanoyl machine or basis-CO-NHR5 (R5 shows the phenyl group, phenyl low-grade alkyl group, or naphthyl group which has had the halogen atom on a low-grade alkyl group and phenyl ring.) } is shown or it is R2. Basis-N=R6 {R6 Low-grade alkylidene machine, On the low-grade alkylidene machine which has 1-2 low-grade cycloalkyl machines, and a phenyl ring, a halogen atom, A carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a nitro group, a hydroxyl group, The phenyl low-grade alkylidene machine which has had 1-3 substituents chosen from a lower alkoxy group and a halogenation low-grade alkyl group, The phenoxy low-grade alkylidene machine which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkenylidene machine which has had the nitro group on a phenyl ring, a low-grade alkenylidene machine, a low-grade cyclo alkylidene machine, or a phenyl ring is shown. } is shown and it is R3. The phenyl low-grade alkylidene machine or phenyl low-grade alkenylidene machine which has had two hydrogen atoms and the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown. X is -S- or -N (R7). - (R7 shows a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group.) being shown — R1 R4 or R4 R7 You may form the oxo ethylene unitedly. ] The Maillard-reaction inhibitor which contains at least one of the compounds which come out and are chosen from the compound shown or its salt as an active principle.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention relates to a new Maillard-reaction inhibitor.

[0002]

[Description of the Prior Art] A Maillard reaction in the living body begins from forming the Schiff base which the aldehyde group of reducing sugars, such as a glucose, is attacked by the nucleophilic reaction, and is called aldimine by the isolation amino group which exists in protein. Next, transition is caused succeedingly and a more stable AMADORI compound is formed (non-enzyme-GURIKESHON). By carrying out the amino group of the shape of protein of further others, and a series of reactions, an AMADORI compound forms the brown fluorescence nature matter, and causes bridge formation between protein. Historically, Maillard (Maillard) reports coloring brown, if the mixed liquor of amino acid and reducing sugar is heated, and this reaction is called Maillard reaction after [Maillard, L. C., Compt.Rend.Soc.Biol., 72,599 (1912)] and it in 1912. At this time, he already suggested that this reaction might occur also in a living body. RABA and others (Rabbar) in 1968 Hemoglobin A 1C which is the minute fraction of hemoglobin finds out increasing in diabetic blood. [Rabbar, S., Clin.Chim.Acta., 22,296 (1968)], Furthermore, this hemoglobin A 1C It is what was combined with the hemoglobin beta chain amino terminus valine with the mold in which the glucose carried out AMADORI transition. A certain thing (Stevens, V.J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J.Biol.Chem., and [252, 2998] (1977)) etc. became clear, and existence of non-enzyme-GURIKESHON in the living body was proved.

[0003] In recent years, it is checked that further various living body protein receives a Maillard reaction. For example, the amount of hemoglobin which received GURIKESHON was increasing by about 3 times in the diabetic [Abraham, E.C.et al., J.Lab.Clin.Med.102,187 (1983)]. [R. as which the increase in the amount of GURIKESHON is regarded also by the diabetic serum albumin Dolhofer and O.H.Wieland, Diabetes, 29,417 (1980)]. Moreover, increase of fluorescence is accepted in the skin collagen obtained from the diabetic [Vincent M.Monnier, et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 81,583 (1984)]. Although non-enzyme-GURIKESHON is a phenomenon seen also in healthy people, this brown fluorescence nature accumulation of substance is the late protein of a turnover rate, and is notably observed in the diabetes state where aging and the blood sugar level rise. This is discussed as the accumulated dose of a Maillard-reaction product being because the turnover rate of the blood sugar level and its target protein etc. being determined by Patrick and others (Patrick) [Patrick, J.S., Thorpe, S.R., Baynes, J.W.Journal of Gerontology 45, 1, B18-23 1990].

[0004] Relation with the various nosogeny in connection with such a Maillard-reaction product, diabetes, and aging is discussed. For example, thing [B. which causes typical nephropathy which will be seen of diabetes if GURIKESHON-ized serum proteins are administered intravenously to a mouse over 12 weeks A.McVerry et al.The Lancet 5,738 (1980)] is reported. The intervention of non-enzyme-GURIKESHON of nerve myelin protein is also considered as one of the origins of a diabetic neuropathy [Monnier, V.M.etal., Clin.Endocrinol.Metab.11.431 (1982)].

[0005] Although an eyeball lens crystalline is special protein without metabolic turnover after biosynthesizing The colorless bridge formation object with which, as for Cerami and others

(Cerami), it has a disulfide bond when this crystalline receives GURIKESHON, By colored, fluorescence That the bridge formation object which it has is formed It found out (Monnier, V.M.& Cerami, A., Science, 211,491 (1981) Monnier, V.M.& Cerami, A., Biochim.Biophys.Acta, and [760, 97] (1983)). Increase of the polymerization produced when a crystalline receives GURIKESHON, insoluble-izing, and fluorescence, and brown-ization are [Chiou, S.H. and et al. very similar to change of the lens accompanying aging, J.Biol.Chem.256, and 5176(1981)]. [0006] [Monnier, V.M., et al., Maillard Reaction in Food, and Prog.Food Nutr.Sci. by which the connective with a glucose is found out in a kidney glomerular basement membrane, the skin, the tendon, etc. although the collagen and elastin which are the protein which constitutes a connective tissue are the very late protein of metabolic turnover — 5, 315, Pergamon Press, and London] Brown Lee and others (Brownlee) shows that bridge formation of a blood vessel wall collagen increases in a diabetes rat, and the fluorescence nature matter is accumulated, and that it is based on the mechanism like a non-enzyme, and relation with hardening of Brownlee, M.etal., Science, [232, 1629] (1986), and an artery wall is also considered [Rosenburg, H., et al., Biochem.Biophys., Res.Communi, 91,498] (1979). [0007] It is thought as mentioned above that the Maillard reaction in the living body is participating in the various diseases in connection with diabetes and aging.

[0008]

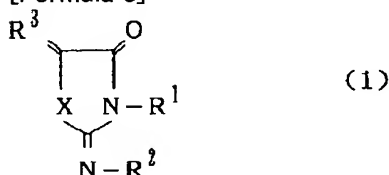
[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention aims at offering a new Maillard-reaction inhibitor.

[0009]

[Means for Solving the Problem] According to this invention, it is the following general formula (1).

[0010]

[Formula 3]



[0011] R1 among [formula A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group, A low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, the phenoxy low-grade alkanoyl machine which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, or a low-grade cycloalkyl machine is shown. R2 Basis - NHR4 {R4 on a hydrogen atom and a phenyl ring Halogen atom, The phenyl sulfonyl machine which has had 1-3 substituents chosen from a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group, Phenyl low-grade alkanoyl machine or basis-CO-NHR5 (R5 shows the phenyl group, phenyl low-grade alkyl group, or naphthyl group which has had the halogen atom on a low-grade alkyl group and phenyl ring.) } is shown or it is R2. Basis-N=R6 {R6 Low-grade alkylidene machine, On the low-grade alkylidene machine which has 1-2 low-grade cycloalkyl machines, and a phenyl ring, a halogen atom, A carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a nitro group, a hydroxyl group, The phenyl low-grade alkylidene machine which has had 1-3 substituents chosen from a lower alkoxy group and a halogenation low-grade alkyl group, The phenoxy low-grade alkylidene machine which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkenylidene machine which has had the nitro group on a phenyl ring, a low-grade alkenylidene machine, a low-grade cyclo alkylidene machine, or a phenyl ring is shown. } is shown and it is R3. The phenyl low-grade alkylidene machine or phenyl low-grade alkenylidene machine which has had two hydrogen atoms and the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown. X is -S- or -N (R7). - (R7 shows a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group.) being shown — R1 R4 or R4 R7 You may form the oxo ethylene unitedly. ] The Maillard-reaction inhibitor which contains at least one of the

compounds which come out and are chosen from the compound shown or its salt as an active principle is offered.

[0012] this invention compound and its salt are useful by checking a Maillard reaction to the medical treatment and/or prevention of various diabetic complications, for example, a coronary-arteries nature disease, a peripheral disease of the circulatory, a cerebral blood vessel obstacle, diabetes nature neurosis, \*\*\*\*, arteriosclerosis, joint sclerosis, a cataract, \*\*\*\*\* and the disease caused by aging, for example, atheroma nature arteriosclerosis, and senile cataract.

[0013] Each basis shown in this specification is more specifically as follows, respectively.

[0014] As a low-grade alkyl group, when it exists independently, how in the case of existing in other bases is not asked, but the alkyl group of the straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a methyl, ethyl, a propyl, an isopropyl, butyl, tert-butyl, a pentyl, and a hexyl machine, or the letter of branching can be illustrated.

[0015] As a lower alkoxy group, when it exists independently, how in the case of existing in other bases is not asked, but the alkoxy group of the straight chain of the carbon numbers 1-6, such as methoxy and ethoxy \*\* propoxy, isopropoxy, butoxy one, tert-butoxy, pentyloxy one, and a hexyloxy machine, or the letter of branching can be illustrated.

[0016] As a halogen atom, when it exists independently, how in the case of existing in other bases is not asked, but a fluorine, chlorine, a bromine, and an iodine atom are shown.

[0017] The carboxy alkyl group whose alkyl portions, such as carboxymethyl, 2-carboxy ethyl, 1-carboxy ethyl, 3-carboxy propyl, 4-carboxy butyl, 1, and 1-dimethyl-2-carboxy ethyl, 5-carboxy pentyl, 6-carboxy hexyl, and a 2-methyl-3-carboxy propyl group, are the alkyl groups of the straight chain of carbon numbers 1-6 or the letter of branching as a carboxy low-grade alkyl group can be illustrated.

[0018] As a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group Methoxy carbonylmethyl, ethoxy carbonylmethyl, 3-methoxycarbonyl propyl, 4-ethoxycarbonyl butyl, a 6-propoxy carbonyl hexyl, 5-isopropoxy carbonyl pentyl, 1, and 1-dimethyl-2-butoxycarbonyl ethyl, The carbon number of alkoxy portions, such as a 2-methyl-3-tert-butoxycarbonyl propyl, 2-pentyloxy carbonyl ethyl, and a hexyloxy carbonylmethyl machine, can illustrate the alkoxy carbonyl alkyl group whose carbon numbers of 1-6, and an alkyl portion are 1-6.

[0019] As a phenoxy low-grade alkanoyl machine, alkanoyl portions, such as 2-phenoxy acetyl, 3-phenoxy propionyl, 4-phenoxy butyryl, 2-phenoxy butyryl, 6-phenoxy hexa noil, 2-phenoxy propionyl, 3-phenoxy butyryl, 4-phenoxy-3-methyl butyryl, 5-phenoxy PENTA noil, and a 2-methyl-3-phenoxy propionyl machine, can illustrate the phenoxy low-grade alkanoyl machine of the straight chain of carbon numbers 2-6, or the letter of branching.

[0020] As a phenoxy low-grade alkanoyl machine which has a low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring 2-(4-methoxycarbonyl phenoxy) acetyl, 2-(3, 4-dimethoxy carbonyl phenoxy) acetyl, 2-(3, 4, 5-trimethoxy carbonyl phenoxy) acetyl, 2-(3-methoxycarbonyl phenoxy) acetyl, 2-(2-methoxycarbonyl phenoxy) acetyl, 3-(2-propoxy carbonyl phenoxy) propionyl, 4-(4-pentyloxy carbonyl phenoxy) butyryl, 5-(3-propoxy carbonyl phenoxy) PENTA noil, 6-(4-iso butoxycarbonyl phenoxy) hexa noil, 2-(4-hexyloxy carbonyl phenoxy) acetyl, The carbon number of an alkoxy portion can illustrate as a substituent the straight chain of the carbon numbers 2-7 which have the phenoxy machine which has the straight chain of 1-6, or the alkoxy carbonyl group of the letter of branching, or the alkanoyl machine of the letter of branching on phenyl rings, such as 2-(4-butoxy phenoxy) acetyl.

[0021] As a low-grade cycloalkyl machine, carbon numbers, such as a cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl one, and a cyclo octyl machine, can illustrate the low-grade cycloalkyl machine of 3-8.

[0022] As a phenyl low-grade alkanoyl machine, the carbon number of alkanoyl portions, such as a phenylacetyl, 3-phenyl propionyl, 4-phenyl butyryl, 2, and 2-dimethyl-3-phenyl propionyl, 5-phenyl PENTA noil, 6-phenyl hexa noil, and a 2-methyl-3-phenyl propionyl machine, can illustrate the phenyl alkanoyl machine which is the straight chain of 2-6, or an alkanoyl machine of the letter of branching.

[0023] As a phenyl sulfonyl machine which has had 1-3 substituents chosen from a halogen

atom, a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group on a phenyl ring A phenyl sulfonyl, 2-crawl phenyl sulfonyl, 3-crawl phenyl sulfonyl, 4-crawl phenyl sulfonyl, 2-fluoro phenyl sulfonyl, 3-fluoro phenyl sulfonyl, 4-fluoro phenyl sulfonyl, 2-bromine phenyl sulfonyl, 3-bromine phenyl sulfonyl, 4-bromine phenyl sulfonyl, 2-iodine phenyl sulfonyl, 4-iodine phenyl sulfonyl, 3, a 5-dichloro phenyl sulfonyl, 2, a 6-dichloro phenyl sulfonyl, 3, a 4-dichloro phenyl sulfonyl, 3, 4-difluoro phenyl sulfonyl, 3, and 5- a jib — a ROM phenyl sulfonyl — 3, 4, 5-TORIKURORU phenyl sulfonyl, 2-methylphenyl sulfonyl, 3-methylphenyl sulfonyl, 4-methylphenyl sulfonyl, 2-ethyl phenyl sulfonyl, 3-ethyl phenyl sulfonyl, 4-ethyl phenyl sulfonyl, 3-isopropyl phenyl sulfonyl, 4-hexyl phenyl sulfonyl, 3, 4-dimethylphenyl sulfonyl, 2, 5-dimethylphenyl sulfonyl, 3 and 4, 5-trimethyl phenyl sulfonyl, 2-methoxypheny sulfonyl, 3-methoxypheny sulfonyl, 4-methoxypheny sulfonyl, a 2-ethoxy phenyl sulfonyl, A 3-ethoxy phenyl sulfonyl, a 4-ethoxy phenyl sulfonyl, 4-isopropoxy phenyl sulfonyl, a 4-hexyloxy phenyl sulfonyl, 3, 4-dimethoxy phenyl sulfonyl, 3, 4-diethoxy phenyl sulfonyl, 3, 4, 5-trimethoxyphenyl sulfonyl, 2, 5-dimethoxy phenyl sulfonyl, 2-nitrophenyl sulfonyl, 3-nitrophenyl sulfonyl, 4-nitrophenyl sulfonyl, 2, 4-dinitrophenyl sulfonyl, a 3-methyl-4-chlorophenyl sulfonyl, On phenyl rings, such as a 2-crawl-6-methylphenyl sulfonyl and a 2-methoxy-3-chlorophenyl sulfonyl machine, as a substituent A halogen atom, The phenyl sulfonyl machine which has had 1-3 bases chosen from the alkyl group of the alkoxy group of the straight chain of a nitro group and carbon numbers 1-6 or the letter of branching and the straight chain of carbon numbers 1-6, or the letter of branching can be illustrated.

[0024] As a phenyl group which has had the halogen atom on a phenyl ring as a substituent A phenyl, 2-crawl phenyl, 3-crawl phenyl, 4-crawl phenyl, 2-fluoro phenyl, 3-fluoro phenyl, 4-fluoro phenyl, 2-bromine phenyl, 3-bromine phenyl, 4-bromine phenyl, 2-iodine phenyl, 4-iodine phenyl, 3, a 5-dichloro phenyl, 2, a 6-dichloro phenyl, 3, 4-dichloro phenyl, 3, 4-difluoro phenyl, 3, and 5- a jib — the phenyl group which has had 1-3 halogen atoms, such as a ROM phenyl, 3 and 4, and 5-TORIKURORU phenyl group, can be illustrated

[0025] As a phenyl low-grade alkyl group, the carbon number of alkyl portions, such as benzyl, 2-phenylethyl, 1-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenyl butyl, 1, and 1-dimethyl-2-phenylethyl, 5-phenyl pentyl, 6-phenyl hexyl, and a 2-methyl-3-phenylpropyl machine, can illustrate the phenyl alkyl group which is an alkyl group of the straight chain of 1-6, or the letter of branching.

[0026] As a low-grade alkylidene machine, they are a methylene, an ethylidene, a propylidene, isopropylidene, butylidene, and tert. - The straight chain of the carbon numbers 1-6, such as butylidene, a pen dust DIN, and a HEKISHIRIDEN machine, or the alkylidene machine of the letter of branching can be illustrated.

[0027] As a low-grade alkylidene machine which has 1-2 low-grade cycloalkyl machines 2-cyclo propyl ethylidene, 1-cyclo butyl ethylidene, 3-cyclopentyl propylidene, A 4-cyclohexyl butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-cycloheptyl ethylidene, 5-cyclo octyl cutting-pliers RIDEN, 6-cyclo HEKISHIRUHE xylidene, The straight chain of the carbon numbers 1-6 which have 1-2 cycloalkyl machines of the carbon numbers 3-8, such as a 2-methyl-3-cyclohexyl propylidene, a JISHIKURO propyl methylene, and 2-JISHIKURO propyl ethylidene machine, or the letter alkylidene machine of branching can be illustrated.

[0028] As a phenyl low-grade alkylidene machine, the carbon number of alkylidene portions, such as benzylidene, 2-phenylethylidene, 1-phenylethylidene, 3-phenyl propylidene, 4-phenyl butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-phenylethylidene, 5-phenyl pen dust DIN, 6-FENIRUHE xylidene, and a 2-methyl-3-phenyl propylidene machine, can illustrate the phenyl alkylidene machine which is the straight chain of 1-6, or an alkylidene machine of the letter of branching.

[0029] On a phenyl ring, a halogen atom, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, As a phenyl low-grade alkylidene machine which has 1-3 substituents chosen from a nitro group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, and a halogenation low-grade alkyl group 2-crawl benzylidene, 4-fluoro benzylidene, 2-(3-crawl phenyl) ethylidene, 1-(4-crawl phenyl) ethylidene, 3-(2-fluoro phenyl) propylidene, A 4-(3-fluoro phenyl) butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-(4-fluoro phenyl) ethylidene, 5-(2-bromine phenyl) pen dust DIN, 6-(3-bromine



phenyl) HEKISHIRIDEN, A 2-methyl-3-(4-bromine phenyl) propylidene, 3-iodine benzylidene, 2-(4-iodine phenyl) ethylidene, 1-(3, 5-dichloro phenyl) ethylidene, 2-(3, 4-dichloro phenyl) ethylidene, 3-(2, 6-dichloro phenyl) propylidene, A 4-(3, 4-dichloro phenyl) butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-(3, 4-difluoro phenyl) ethylidene, 5-(3, 5-jib ROM phenyl) pen dust DIN, 6-(3, 4, 5-TORIKURORU phenyl) HEKISHIRIDEN, 4-fluoro methyl benzylidene, 4-chloro methyl benzylidene, 4-bromomethyl benzylidene, 4-iodine methyl benzylidene, 4-difluoromethyl benzylidene, 4-trifluoromethyl benzylidene, 4-TORIKURORU methyl benzylidene, 2-(2-fluoro methylphenyl) ethylidene, 1-(3-chloro methylphenyl) ethylidene, 3-(3-bromomethyl phenyl) propylidene, 4-[4-(2-fluoro ethyl) phenyl] butylidene, A 5-[4-(2-chloro ethyl) phenyl] propylidene, 6-[3-(3-chloropropyl) phenyl] HEKISHIRIDEN, 2-methyl-3-[3-(4-chloro hexyl) phenyl] propylidene, 2-(3, 4-difluoro methylphenyl) ethylidene, 2-(2, 5-dibromo methylphenyl) ethylidene, 2-(3, 4, 5-TORIKURORU methylphenyl) ethylidene, 4-methoxy benzylidene, 3, 4-dimethoxy benzylidene, 3 and 4, a 5-trimethoxy benzylidene, 1-(3-methoxyphenyl) ethylidene, 2-(2-methoxyphenyl) ethylidene, 3-(2-ethoxy phenyl) propylidene, 4-(4-ethoxy phenyl) butylidene, 5-(3-ethoxy phenyl) pen dust DIN, 6-(4-isopropoxy phenyl) HEKISHIRIDEN, A 4-butoxy benzylidene, 1, and 1-dimethyl-2-(4-hexyloxy phenyl) ethylidene, A 2-methyl-3-(3, 4-dimethoxy phenyl) propylidene, 2-(3, 4-dimethoxy phenyl) ethylidene, 2-(3, 4-diethoxy phenyl) ethylidene, 2-(3, 4, 5-trimethoxyphenyl) ethylidene, 1-(2, 5-dimethoxy phenyl) ethylidene, 2-carboxy benzylidene, 3-carboxy benzylidene, 4-carboxy benzylidene, 1-(2-carboxyphenyl) ethylidene, 2-(4-carboxyphenyl) ethylidene, 3-(2, 4-dicarboxy phenyl) propylidene, 4-(3-carboxyphenyl) butylidene, 5-(2-carboxyphenyl) pen dust DIN, 6-(3-carboxyphenyl) HEKISHIRIDEN, 2-methoxycarbonyl benzylidene, 2-(2-ethoxycarbonyl) benzylidene, 2-nitroglycerine benzylidene, 3-nitroglycerine benzylidene, 4-nitroglycerine benzylidene, 3 and 4, a 5-trinitro benzylidene, 1-(2-nitrophenyl) ethylidene, 2-(4-nitrophenyl) ethylidene, 3-(2, 4-dinitrophenyl) propylidene, 4-(3-nitrophenyl) butylidene, 5-(3-nitrophenyl) pen dust DIN, 6-(3-nitrophenyl) HEKISHIRIDEN, A 2-methoxy-3-craw benzylidene, a 2-hydroxy benzylidene, 2-(3, 4-dihydroxy phenyl) ethylidene, 1-(3, 4-dihydroxy phenyl) ethylidene, 2-(3-hydroxyphenyl) ethylidene, 3-(4-hydroxyphenyl) propylidene, 6-(3, 4-hydroxyphenyl) HEKISHIRIDEN, 2, 4-dihydroxy benzylidene, 3, 4, 5-trihydroxy benzylidene, 4-methoxycarbonyl benzylidene, 3, 4-dimethoxy carbonyl benzylidene, 3-(2-ethoxycarbonyl phenyl) propylidene, 6-(4-isopropoxy carbonyl phenyl) HEKISHIRIDEN, 4-butoxycarbonyl benzylidene, On phenyl rings, such as a 4-hexyloxy carbonyl benzylidene machine, as a substituent The straight chain of carbon numbers 1-6, or the alkoxy group of the letter of branching, The straight chain of carbon numbers 1-6 or the alkyl-halide machine of the letter of branching, a halogen atom, The straight chain of the carbon numbers 1-6 which have the phenyl group which has 1-3 pieces for the basis chosen from the carboxyl group, the alkoxy carbonyl group whose carbon numbers of an alkoxy portion are 1-6, the nitro group, and the hydroxyl group, or the alkylidene machine of the letter of branching can be illustrated.

[0030] As a phenyl low-grade alkenylidene machine which has had the nitro group on a phenyl ring A phenyl vinylidene, 4-nitrophenyl vinylidene, 3-phenyl ant RIDEN, 3-(4-nitroglycerine) phenyl ant RIDEN, 4-phenyl-2-BUTENIRIDEN, 4-phenyl-3-BUTENIRIDEN, 1-methyl-3-phenyl ant RIDEN, 2-methyl-3-phenyl ant RIDEN, 5-phenyl-2-pen TENIRIDEN, The phenyl alkenylidene machine with which having the straight chain of carbon numbers 2-6 or the alkenylidene portion of the letter of branching, and having 1-3 nitro groups on a phenyl ring has alkenylidene portions, such as a 6-phenyl-2-HEKISENIRIDEN machine, can be illustrated.

[0031] As a low-grade alkenylidene machine, the straight chain of the carbon numbers 2-6, such as a vinylidene, ant RIDEN, 2-BUTENIRIDEN, 3-BUTENIRIDEN, 2-pen TENIRIDEN, and 2-HEKISENIRIDEN machine, or the alkenylidene machine of the letter of branching can be illustrated.

[0032] As a low-grade cycloalkenylidene machine, the cycloalkenylidene machine of the carbon numbers 3-8, such as 2-cyclo pro PENIRIDEN, 2-cyclo BUTENIRIDEN, 2-cyclo pen TENIRIDEN, 2-cyclo HEKISENIRIDEN, 2-cyclo HEPUTENIRIDEN, and 2-cyclo OKUTENIRIDEN machine, can be illustrated.

[0033] As a phenoxy low-grade alkylidene machine which has had the carboxyl group on a

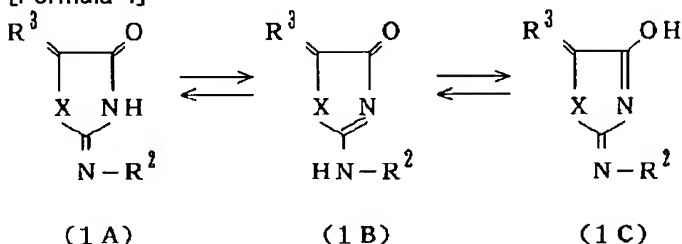
phenyl ring A phenoxy methylene, 2-phenoxy ethylidene, 1-phenoxy ethylidene, A 3-phenoxy propylidene, 4-phenoxy butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-phenoxy ethylidene, 5-phenoxy pen dust DIN, 6-FENOKISHIHE xylidene, a 2-methyl-3-phenoxy propylidene, 2-carboxyl phenoxy methylene, 1-(3-carboxyl phenoxy) ethylidene, 2-(4-carboxyl phenoxy) ethylidene, 3-(2-carboxyl phenoxy) propylidene, A 4-(3-carboxyl phenoxy) butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-(4-carboxyl phenoxy) ethylidene, 5-(2-carboxyl phenoxy) pen dust DIN, 6-(3-carboxyl phenoxy) HEKISHIRIDEN, The amount of [ such as a 2-methyl-3-(4-carboxyl phenoxy) propylidene machine, ] alkylidene base can illustrate the phenoxy low-grade alkylidene machine which has had the carboxyl group on the phenyl ring which is the straight chain of carbon numbers 1-6, or the alkylidene machine of the letter of branching.

[0034] As a phenyl low-grade alkylidene machine which has had the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring A benzylidene, 2-phenylethylidene, 1-phenylethylidene, 3-phenyl propylidene, 4-phenyl butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-phenylethylidene, 5-phenyl pen dust DIN, 6-FENIRUHE xylidene, a 2-methyl-3-phenyl propylidene, 4-fluoro benzylidene, 4-chloro benzylidene, 4-BUROMO benzylidene, 4-iodine benzylidene, 2-(2-fluoro phenyl) ethylidene, 1-(3-chlorophenyl) ethylidene, 3-(3-BUROMO phenyl) propylidene, 4-fluoro methyl benzylidene, 4-chloro methyl benzylidene, 4-bromomethyl benzylidene, 4-iodine methyl benzylidene, 4-difluoromethyl benzylidene, 4-trifluoromethyl benzylidene, 4-TORIKURORO methyl benzylidene, 2-(2-fluoro methylphenyl) ethylidene, 1-(3-chloro methylphenyl) ethylidene, 3-(3-bromomethyl phenyl) propylidene, 4-[4-(2-fluoro ethyl) phenyl] butylidene, A 5-[4-(2-chloro ethyl) phenyl] propylidene, 6-[3-(3-chloropropyl) phenyl] HEKISHIRIDEN, 2-methyl-3-[3-(4-chloro hexyl) phenyl] propylidene, 2-(3, 4-difluoro methylphenyl) ethylidene, 2-(2, 5-dibromo methylphenyl) ethylidene, It has the straight chain of halogen atoms, such as 2-(3, 4, 5-TORIKURORO methylphenyl) ethylidene, and carbon numbers 1-6, or the alkylidene portion of the letter of branching. The phenyl alkylidene machine which has had 1-3 substituents which consist of a straight chain of carbon numbers 1-6 or an alkyl-halide machine of the letter of branching on a phenyl ring can be illustrated.

[0035] In this invention compound (1), following (1A) - (1C) isomer structure can be taken at the time of  $R^1 = H$ .

[0036]

[Formula 4]



[0037] this invention includes all of these isomers, other stereoisomers, an optical isomer, and a geometrical isomer.

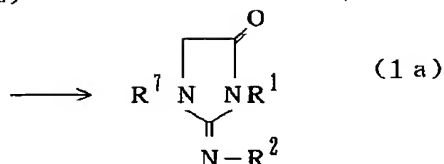
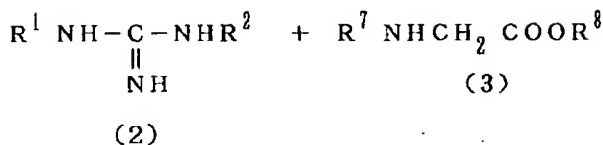
[0038] Although a well-known compound is contained in part in this invention compound (1), almost all compounds are new compounds.

[0039] this invention compound (1) can be manufactured by the method which can manufacture by various methods, for example, is shown in the following reaction process formulas 1-10.

[0040] [Reaction process formula 1]

[0041]

[Formula 5]



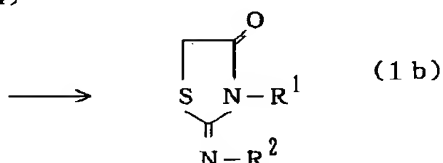
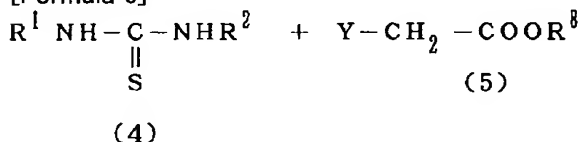
[0042] The inside R1 of [formula, R2, and R7 are the same as the above. R8 The usual ester residue is shown.] R8 As an ester residue shown, the low-grade alkyl group of carbon numbers 1-6, a phenyl low-grade alkyl group, etc. are mentioned, for example.

[0043] inside of solvent with this appropriate reaction, and room temperature - about 200 degrees C is preferably performed at about 60-100 degrees C As a suitable solvent for this reaction, polar solvents, such as tertiary amine, such as aromatic hydrocarbons, such as ether, such as lower alcohols, such as a methanol, ethanol, and an isopropanol, a dioxane, a tetrahydrofuran (THF), an ethylene glycol wood ether, and diethylether, benzene, toluene, and a xylene, a triethylamine, and tripropylamine, a dimethylformamide (DMF), and dimethyl sulfoxide (DMSO), can be mentioned. As for the amount of the compound used of a general formula (3), it is good to carry out molar quantity grade use 1-3 times preferably more than an equimolecular amount to the compound of a general formula (2). Generally a reaction is ended in about 1 - 24 hours.

[0044] [Reaction process formula 2]

[0045]

[Formula 6]

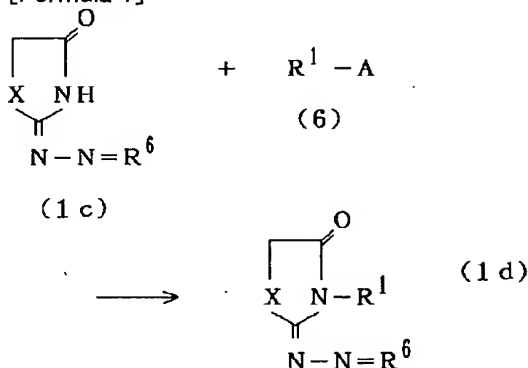


[0046] The inside R1 of [formula, R2, and R8 are the same as the above. Y shows a halogen atom.] This reaction is performed under existence of a deoxidizer using the usual solvent. As a suitable deoxidizer, basic compounds, such as potassium carbonate, a sodium carbonate, a sodium hydroxide, a sodium hydrogencarbonate, a triethylamine, tripropylamine, a pyridine, a quinoline, 4-dimethylamino pyridine, and sodium acetate, can be mentioned, for example. As a solvent, the usual thing can be used widely, for example, polar solvents, such as tertiary amine, such as aromatic hydrocarbons, such as ether, such as lower alcohols, such as a methanol, ethanol, and an isopropanol, a dioxane, a tetrahydrofuran (THF), an ethylene glycol wood ether, and diethylether, benzene, toluene, and a xylene, a triethylamine, and tripropylamine, a dimethylformamide (DMF), and dimethyl sulfoxide (DMSO), can be mentioned. About 150-degree C about 50-100 degrees C of reaction temperature are preferably good from a room temperature. The amount of the compound used of a general formula (5) has a preferably good 1 - 3 time molar quantity grade more than an equimolecular amount to the compound of a general formula (4). the amount of the deoxidizer used - the compound of a general formula (4) - receiving - a 1 - 10 time molar quantity grade - it is a 1 - 3 time molar quantity grade preferably Generally reaction time is about 1 - 24 hours.

[0047] [Reaction process formula 3]

[0048]

[Formula 7]

[0049] X, R<sup>1</sup>, and R<sup>6</sup> are the same as the above among [formula. A shows a halogen atom.]

This reaction is R<sup>1</sup>. When it is a low-grade alkyl group and carboxy low-grade alkyl group, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, or a low-grade cycloalkyl machine, according to the usual substitution reaction, it is carried out under existence of alkali as a catalyst. As suitable alkali used for this reaction, potassium carbonate, a sodium carbonate, a sodium hydroxide, a sodium hydrogencarbonate, a sodium amide, a sodium hydride, a triethylamine, tripropylamine, etc. can be illustrated. As a solvent, the usual thing can be used widely, for example, polar solvents, such as tertiary amine, such as aromatic hydrocarbons, such as ether, such as lower alcohols, such as a methanol, ethanol, and an isopropanol, a dioxane, a tetrahydrofuran (THF), an ethylene glycol wood ether, and diethylether, benzene, toluene, and a xylene, a triethylamine, and tripropylamine, a dimethylformamide (DMF), and dimethyl sulfoxide (DMSO), can be mentioned. About 0-100 degrees C of reaction temperature are good. Reaction time is about 1 - 20 hours. The operating rate over the compound of the general formula (1c) of the compound of a general formula (6) is a 1 - 3 time molar quantity grade. The amount of the above-mentioned alkali used is just about 1-3 mols to one mol of compounds of a general formula (1c).

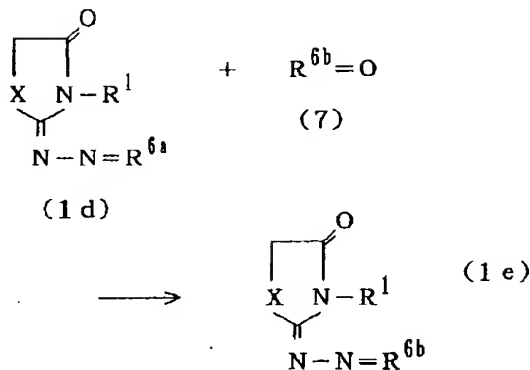
[0050] X is R<sup>7</sup> at -N(R<sup>7</sup>)- in a general formula (1c). When it is a hydrogen atom When it reacts by increasing the operating rate of the compound of a general formula (6) to molar quantity 2 - 5 times to the compound of a general formula (1c), it is R<sup>1</sup> simultaneous under the conditions of the above-mentioned substitution reaction. And the above-mentioned basis expressed with R<sup>7</sup> (=R<sup>1</sup>) is introduced into the both sides of the 1st place and the 3rd place.

[0051] R<sup>1</sup> When it is the phenoxy low-grade alkanoyl machine which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, this reaction is performed according to the usual amide joint generation reaction, for example, acid halide method. The describing [ above ] acid halide method is performed under existence of a deoxidizer and in a suitable solvent. Various kinds of things usually used for an amide joint generation reaction as a deoxidizer, for example, a sodium hydrogencarbonate, a sodium carbonate, potassium carbonate, a pyridine, a triethylamine, etc. can be used. That for which a solvent is also usually used, for example, water, benzene, chloroform, a methylene chloride, a carbon tetrachloride, a dioxane, a tetrahydrofuran, etc. can be used. It is usually appropriate a \*\* mol grade and to make the operating rate of the compound of a general formula (6) into about a \*\* mol -3 time mol preferably to a compound (1c) at least. Moreover, the amount of the deoxidizer used is just about 1-3 mols to one mol of compounds of a general formula (1c). About -30-100 degrees C of reaction temperature are usually about room temperature -80 degree C preferably, and a reaction is ended in 20 minutes - about 20 hours.

[0052] [Reaction process formula 5]

[0053]

[Formula 8]

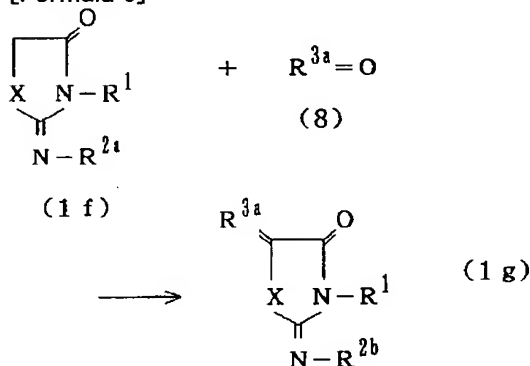


[0054] The inside R1 of [formula and X are the same as the above. R6a shows a low-grade alkylidene machine, and R6b shows the phenoxy low-grade alkylidene machine which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkylidene machine which has had 1-3 substituents chosen from a halogen atom, a carboxyl group, a nitro group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring, a phenyl low-grade alkenylidene machine, or a phenyl ring.] The above-mentioned reaction is performed to the bottom of existence of a basic compound or an acid compound in a solvent. As a solvent, an acetic acid, benzene, toluene, a xylene, a methanol, ethanol, propanol, a pyridine, picoline, DMF, DMSO, etc. can be used. As the above-mentioned basic compound, sodium acetate, potassium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, a sodium alkoxide, etc. can use an ammonium chloride, an ammonium sulfate, a concentrated sulfuric acid, etc. as an acid compound. the compound of a general formula (7) — one mol of compounds of a general formula (1d) — receiving — usually — at least — a \*\* mol grade — about 1-2 mols are used preferably Moreover, a basic compound or about 1-2 mols of acid compounds are used to one mol of compounds of a general formula (1d). reaction temperature — room temperature — it is about 50-100 degrees C preferably, and about 150 degrees C of reactions are ended in about 1 - 60 hours

[0055] [Reaction process formula 6]

[0056]

[Formula 9]



[0057] The inside R1 of [formula and X are the same as the above. R2a is basis-N=R6a, -N=R6b, or a basis. - It is NHR4a (R6b is the same as the above). R6a shows a low-grade alkylidene machine. R4a on a phenyl ring A halogen atom, The phenyl sulfonyl machine which has had 1-3 substituents chosen from a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group is shown. R3a shows the phenyl low-grade alkylidene machine or phenyl low-grade alkenylidene machine which has had the halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring, and R2b shows basis-N=R3a, -N=R6b, or basis-NHR4a (R3a, R6b, and R4a are the same as the above) ] For the above-mentioned reaction, it sets to a general formula (1f), and R2a is a

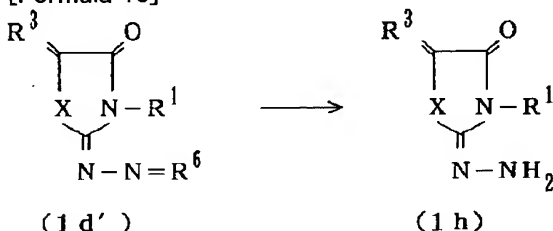
basis. – when it is  $N=R6a$  Like the reaction distance formula 5, to one mol of compounds of a general formula (1f), it is carried out by usually using preferably about 2–3-mol about at least two mols, the compound of a general formula (8) is set to a general formula (1g) in this way, and  $R2b$  is a basis. – The compound which is  $N=R3a$  is obtained.

[0058] It sets to a general formula (1f), and  $R2a$  is a basis. – when it is  $N=R6b$  or  $-NHR4a$  Like the reaction distance formula 5, to the compound of a general formula (1f), usually, it is carried out by carrying out 1– double-precision mol grade use preferably, and  $R2b$  obtains at least, a \*\* mol grade and the compound which is basis- $N=R6b$  or  $-NHR4a$  in a general formula (1g) in this way for the compound of a general formula (8).

[0059] [Reaction process formula 7]

[0060]

[Formula 10]

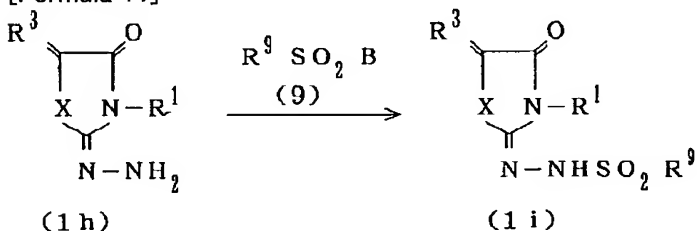


[0061] [— the inside  $R1$  of a formula, and  $R3$ ,  $R6$  and  $X$  are the same as the above] This reaction is performed under existence of an organic or inorganic acid compound. In the above, a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a trifluoroacetic acid, an acetic acid, a formic acid, etc. can be used as an organic or inorganic acid compound, among these strong acid with especially thin hydrochloric acid, sulfuric acid, etc. is desirable. As a solvent, the stable usual solvent can be used for an acid, for example, a methanol, ethanol, a dioxane, THF, water, etc. can be used. The amount of the acid compound used is an one to 20 time molar quantity grade to the compound of a general formula (1d'). At about 30–120 degrees C, a reaction is usually performed about 5 to 60 minutes.

[0062] [Reaction process formula 8]

[0063]

[Formula 11]

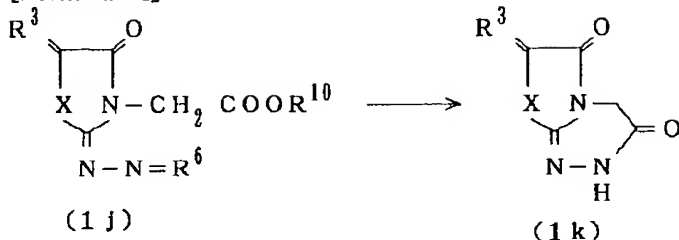


[0064] The inside  $R1$  of [formula, and  $R3$  and  $X$  are the same as the above.  $R9$  The phenyl group which has had 1–3 substituents chosen from a halogen atom, a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown.  $B$  shows a halogen atom.] Inside  $R4$  of this invention compound (1) The compound which is the phenyl sulfonyl machine which has had 1–3 substituents chosen from a halogen atom, a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group on a phenyl ring is compoundable at the usual sulfonation reaction according to the reaction process formula 8. The above-mentioned reaction is performed under existence of alkali, such as potassium carbonate, in these mixtures, such as diethylether, a dioxane, THF, and water. About 1–3 mols (9) of compounds are usually used to one mol of compounds of a general formula (1h). A reaction is usually performed at about 0–60 degrees C for about 1 to 24 hours.

[0065] [Reaction process formula 9]

[0066]

[Formula 12]

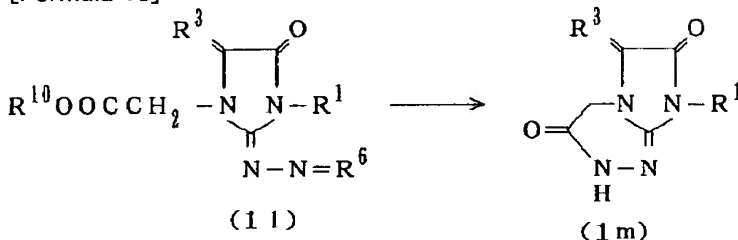


[0067] The inside R<sup>3</sup> of [formula, and R<sup>6</sup> and X are the same as the above. R<sup>10</sup> shows a low-grade alkyl group.]

[Reaction process formula 10]

[0068]

[Formula 13]



[0069] The inside R<sup>1</sup> of [formula, and R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> and X are the same as the above. R<sup>10</sup> shows a low-grade alkyl group.] It sets to this invention compound (1), and the reaction process formula 9 or the reaction process formula 10 is R<sup>1</sup>. And/or, R<sup>7</sup> When it is a low-grade alkoxy carbonylmethyl machine, they are ones of these bases, and =N-R<sup>2</sup> of the 2nd place. The reaction which a machine joins together and forms an oxo ethylene is expressed. The above-mentioned ring closure reaction is similarly performed in the reaction distance formula 7. a reaction — usually — about room temperature —150 degree C — desirable — about 30-120 degrees C — a 5 - 60-minute about room — it is carried out The above-mentioned reaction can be performed also by making the compound of a general formula (1j) sublimate into a vacuum.

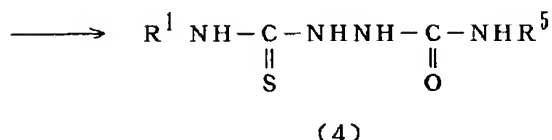
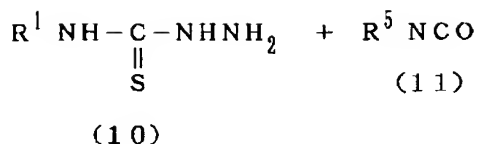
[0070] It sets to a general formula (1) and is R<sup>1</sup>. Or R<sup>7</sup> The compound which is a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group can be changed to the compound which has the carboxy low-grade alkyl group which corresponds by the usual ester hydrolysis. The usual solvent can be widely used for the above-mentioned reaction, for example, a methanol, ethanol, a dioxane, THF, water, etc. can be used. a reaction — usually — room temperature — about 120 degrees C is usually preferably performed by about room temperature -60 degree C for about 1 to 24 hours The alkali generally used for ester hydrolysis is used for the above-mentioned reaction, and alkali, such as a sodium hydroxide and a potassium hydroxide, is used preferably.

[0071] A not well-known thing is contained in the compound (4) used for the raw material of the reaction process formula 2 in part. The manufacturing method of these raw material compound is shown below.

[0072] [Reaction process formula 11]

[0073]

[Formula 14]

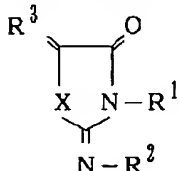


[0074] [— the inside R1 of a formula and R5 are the same as the above] The above-mentioned reaction is performed in an inert solvent, for example, diethylether, THF, a dioxane, water, or these mixtures. About 1–3 mols (11) of compounds are usually used to compound (10) 1 mol. At about 0–50 degrees C, a reaction is usually performed for about 1 to 20 hours.

[0075] The compound expressed with the following general formula among this invention compounds is a new compound.

[0076]

[Formula 15]



[0077] R1 among [formula A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group, A low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, the phenoxy low-grade alkanoyl machine which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, or a low-grade cycloalkyl machine is shown. R2 Basis – NHR4 (R4 on a hydrogen atom and a phenyl ring Halogen atom, The phenyl sulfonyl machine which has had 1–3 substituents chosen from a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group, Phenyl low-grade alkanoyl machine or basis-CO-NHR5 (R5 shows the phenyl group, phenyl low-grade alkyl group, or naphthyl group which has had the halogen atom on a low-grade alkyl group and phenyl ring.) } is shown or it is R2. Basis-N=R6 (R6 Low-grade alkylidene machine, On the low-grade alkylidene machine which has 1–2 low-grade cycloalkyl machines, and a phenyl ring, a halogen atom, A carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a nitro group, a hydroxyl group, The phenyl low-grade alkylidene machine which has had 1–3 substituents chosen from a lower alkoxy group and a halogenation low-grade alkyl group, The phenoxy low-grade alkylidene machine which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkenylidene machine which has had the nitro group on a phenyl ring, a low-grade alkenylidene machine, a low-grade cyclo alkylidene machine, or a phenyl ring is shown. } is shown and it is R3. The phenyl low-grade alkylidene machine or phenyl low-grade alkenylidene machine which has had two hydrogen atoms and the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown. X is –S– or –N (R7). – (R7 shows a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group.) It is shown and is R1. R4 or R4 R7 You may form the oxo ethylene unitedly.

[0078] However, R1 A hydrogen atom and R3 By two hydrogen atoms, and when X is –S– R2 Basis – NHR4 (phenyl sulfonyl machine which R4 has had the lower alkoxy group on a hydrogen atom or a phenyl ring), R2 [ or ] — basis-N=R6 (R6 — a low-grade alkylidene machine and phenyl ring top — a halogen atom —) Don't be the phenyl low-grade alkenylidene machine which has had the nitro group on the phenyl low-grade alkylidene machine which has had the substituent chosen from a nitro group, a hydroxyl group, and a



lower alkoxy group, or a phenyl ring.

[0079] R1 [ furthermore, ] A hydrogen atom and R2 Basis-N=R6 and the case where X is -S- or -NH- R3 R6 Don't be a phenyl low-grade alkylidene machine simultaneously.

[0080] Furthermore, it is R2 again. Basis - NHR4 and R3 It is R1, when it is two hydrogen atoms and X is -S-. R4 Don't form an oxo ethylene unitedly.] this invention compound includes the addition salt of the acid permitted in physic, or a base compound. The above-mentioned salt is easily formed by making the above-mentioned acid or a base act. As an acid used for salt formation, organic acids, such as oxalic acid, a maleic acid, a fumaric acid, a malic acid, a tartaric acid, a citric acid, and a benzoic acid, can be mentioned depending on inorganic acids, such as a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a phosphoric acid, and a hydrobromic acid, and the case, for example. Moreover, as a base compound used for the above-mentioned salt formation, a sodium hydroxide, a potassium hydroxide, a calcium hydroxide, a sodium carbonate, a potassium hydrogencarbonate, etc. can be mentioned, for example.

[0081] The compound of the general formula (1) manufactured by the describing [ above ] all directions method and its salt can carry out isolation refining from the system of reaction easily by the usual separation means, for example, distillation, the recrystallizing method, the column chromatography, preparative thin-layer chromatography, the solvent extraction method, etc.

[0082] this invention Maillard-reaction inhibitor is used with the gestalt of a usually general physic tablet. A tablet is prepared using a diluent or excipients, such as the bulking agent usually used, an extending agent, a binder, a \*\*\*\* agent, disintegrator, a surface active agent, and a lubricant. As this physic tablet, various kinds of gestalten can choose according to the treatment purpose, and a tablet, the pilule, powder, solution, the suspension, an emulsion, a granule, a capsule, a suppository, injection (solution, suspension, etc.), an ointment, etc. are mentioned as the typical thing. It faces casting in the gestalt of a tablet. as support For example, a lactose, sucrose, a sodium chloride, Grape sugar, a urea, starch, a calcium carbonate, a kaolin, a crystalline cellulose, Excipients, such as a silicic acid, water, ethanol, propanol, a simple syrup, grape-sugar liquid, Starch liquid, a gelatin solution, a carboxymethyl cellulose, a shellac, Binders, such as a methyl cellulose, potassium phosphate, and a polyvinyl pyrrolidone, Dryness starch, a sodium alginate, agar powder, the end of a laminaran, A sodium hydrogencarbonate, a calcium carbonate, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester A sodium lauryl sulfate, a stearin acid monoglyceride, starch, Decay inhibitors, such as disintegrator, such as a lactose, sucrose, stearin, cocoa butter, and a hydrogenated oil, Absorption accelerators, such as a quarternary-ammonium-salt machine and a sodium lauryl sulfate, Lubricants, such as a polyethylene glycol, etc. can be used in adsorbents, such as moisturizers, such as a glycerol and starch, starch, a lactose, a kaolin, a bentonite, and a colloid silicic acid, refining talc, a stearate, and the end of a boric acid. Furthermore, let tablets be the tablet which gave the usual coating if needed, for example, a sugar-coated pill, a gelatin entire-covering lock, an enteric tablet, a film coating lock or an auxiliary rim lock, and a multiple layer tablet. It faces casting in the gestalt of the pilule and disintegrator, such as binders, such as excipients, such as grape sugar, a lactose, starch, cacao butter, hardening vegetable oil, a kaolin, and talc, a powdered acacia, powdered tragacanth, gelatin, and ethanol, a laminaran, and agar, etc. can be used as support. It faces casting in the gestalt of a suppository and the ester of a polyethylene glycol, cacao butter, higher alcohol, and higher alcohol, gelatin, semisynthetic glyceride, etc. can be used as support. Manufacture of a capsule mixes various kinds of support and this invention compounds which were usually illustrated above according to a conventional method, and is performed by filling up a hard gelatine capsule, a hard capsule, etc. When prepared as injection, solution, an emulsion, and the suspension are sterilized and it is desirable to be blood and that it is isotonic. It faces casting in these gestalten and water, lactic-acid solution, ethyl alcohol, a propylene glycol, ethoxylation isostearyl alcohol, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester can be used as a diluent. In addition, the salt, the BUTOU sugar, or the glycerol of sufficient amount to prepare the solution of an isotonicity in this case may be made to contain in a physic tablet, and the

usual solubilizing agent, a buffer, an analgesia-ized agent, etc. may be added. You may make a coloring agent, a preservative, perfume, a flavor agent, a sweetening agent, etc. and other drugs contain in a physic tablet if needed furthermore. It faces manufacturing medicine in the gestalt of a paste, a cream, and gel, and a white vaseline, paraffin, a glycerol, a cellulosic, a polyethylene glycol, silicon, a bentonite, etc. can be used as a diluent.

[0083] Although especially the amount of this invention compound which should be contained in this invention physic tablet is not limited but is suitably chosen from the latus range, it is usually good in a physic tablet to consider as 1 - 70 % of the weight.

[0084] Although the medication method of this invention physic tablet does not have especially a limit and various decision is made according to various and formulation, such as a patient's age, conditions of sex and others, and a state of a disorder, etc., a medicine is prescribed for the patient by taking orally or the parenteral whole body-wise usually or locally. for example, internal use is carried out with the gestalt of a tablet, the pilule, solution, the suspension, an emulsion, a granule, and a capsule -- having -- the gestalt of the injection -- the need -- responding -- the usual water addition -- mixing -- the inside of a vein, muscles, and a hide, and hypodermically -- or it injects intraperitoneally, and also intrarectal administration is carried out as a suppository, or it is applied as an ointment

[0085] Although the dose to the man of this invention physic tablet is suitably chosen by age, weight, a symptom, a curative effect, a medication method, the processing time, etc., a medicine may usually be prescribed for the patient in about 0.1-100mg per weight per day of 1kg, and this tablet may be prescribed for the patient in several steps from 1 time per day. Of course, as mentioned above, since the dose is changed on condition that various, an amount fewer than the above-mentioned dose range may be enough as it, and it may be required exceeding the range.

[0086]

[Example] The example of manufacture of the compound used by this invention is hereafter given as an example, and, subsequently the pharmacological test result and the example of a tablet of these compounds are shown.

[0087] Example 1 (1) Metallic sodium of 1.61 g was melted to the 100ml methanol, after adding isopropylidene aminoguanidine 4.00g to the prepared methanol solution of a sodium methoxide and agitating under a room temperature for 1 hour, 5.88g of glycine ethyl ester hydrochlorides was added, and heating reflux was carried out for 16 hours. Water and chloroform were added and distributed after cooling reaction mixture, and chloroform extracted the water layer further 3 times. With sulfuric-anhydride magnesium, after dryness, the organic layer and the extract were doubled, vacuum concentration was carried out, the residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted and 2-isopropylidene hydrazono imidazolidine-4-ON 0.81g was obtained as a white crystal by chloroform-methanol 100:1 (v/v) mixed solvent.

[0088] NMR(CD<sub>3</sub> OD) deltappm: 3.93 (s, 2H)

1.99(d,J=5.71Hz,6H)

m. p.182-187-degree-C above (1) Same operation was performed and the following compound was obtained.

[0089] (2) 2-benzylidene hydrazono imidazolidine-4-ON m.p.246-248 degree C.

[0090] (3) 2-alpha-methyl SHINNAMIRIDEN hydrazono imidazolidine-4-ON m.p.243-245 degree C.

[0091] (4) 2-cyclo PENCHIRIDEN hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

deltappm:3.75 (s, 2H)

2.29~2.49(m,4H)

1.65-1.88 (m, 4H).

[0092] (5) 2-(1-cyclo propyl ethylidene hydrazono) imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

deltappm:3.81 (s, 2H)

1.74(s,3H)

1.50~1.63(m,1H)

0.64~0.85(m,4H)

m. p.169–172 degrees C.

[0093] (6) 2-cyclohexyl methylene hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6)

deltappm:7.36 (d, J= 5.61Hz, 1H)

3.76(s,2H)

2.17~2.29(m,1H)

1.64~1.75(m,4H)

1.15–1.30 (m, 5H).

[0094] (7) 2-cyclohexylidene hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:3.97 (s, 2H)

2.50~2.53(m,2H)

2.28~2.31(m,2H)

1.66–1.69 (m, 6H).

[0095] (8) 2-n-swine RIDEN hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:7.47 (t, J= 5.61Hz, 1H)

3.76(s,2H)

2.17~2.29(m,2H)

1.41~1.57(m,2H)

0.90(t,J=7.26Hz,3H)

m. p.158–162 degrees C.

[0096] (9) 2-JISHIKUROPIRU methylene hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:3.79 (s, 2H)

0.47–1.06 (m, 10H).

[0097] (10) 2-(1-trifluoromethyl ethylidene hydrazono) imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:11.28 (s, 1H)

7.79(s,1H)

3.98(s,2H)

2.06 (s, 3H).

[0098] (11) 2-hexafluoro isopropylidene hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:3.99 (s, 2H).

[0099] Example 2 (1) Benzylidene aminoguanidine 5.70g was added to the methanol solution of the sodium methoxide which dissolved in the 150ml methanol and prepared metallic sodium of 2.30 g, after agitating under a room temperature for 1 hour, IMINOJIASE tech acid diethyl ester 11.35g was added, and heating reflux was carried out for 17 hours.

[0100] Water and chloroform were added and distributed after cooling reaction mixture, and chloroform extracted the water layer 3 times further. The organic layer and the extract were doubled, with sulfuric-anhydride magnesium, after dryness, vacuum concentration was carried out, the residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted by chloroform-methanol 100:1 (v/v) mixed solvent, and 2-benzylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 2.61g was obtained.

[0101] NMR(CDCl3) deltappm: 8.26 (s, 1H)

7.32~7.68(m,5H)

4.23(s,2H)

4.01(s,2H)

3.77(s,3H)

m. p.149–153 degrees C.

[0102] (2) Methanol 40ml and 14ml of 2-N sodium hydroxides were added to 2.61g of compounds obtained above, and it agitated under the room temperature for 4 hours. Reaction mixture was condensed under reduced pressure, 10ml of water was added to the residue, and it neutralized with 1-N hydrochloric acid. Insoluble matter was separated, water and the ether washed, and 2-benzylidene hydrazono-1-carboxymethyl imidazolidine-4-ON 1.82g was obtained.

[0103] NMR(DMSO-d6) deltappm: 11.37 (brs, 1H)

8.16(s,1H)

7.34~7.86(m,5H)

4.08(s,2H)

4.02(s,2H)

m. p.218–222 degrees C.

[0104] The following compound was obtained by the same operation as the above.

[0105] (3) 2-isopropylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ tppm:4.15 (s, 2H)

4.02(s,2H)

3.76(s,3H)

1.97(s,3H)

1.94 (s, 3H).

[0106] (4) 1-methoxy carbonylmethyl-2- $\alpha$ -methyl SHINNAMIRIDEN hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ tppm:8.04 (s, 1H)

7.26(s,5H)

6.72(s,1H)

4.22(s,2H)

4.09(s,2H)

3.78 (s, 3H).

[0107] (5) 2-(4-carboxy benzylidene hydrazono)-1-carboxymethyl imidazolidine-4-ON NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ tppm:11.47 (brs, 1H)

8.20(s,1H)

7.49(brs,4H)

4.08(s,2H)

3.84(s,2H)

m. p.205–209 degrees C.

[0108] Example 3 (1) 2-isopropylidene hydrazono imidazolidine-4-ON 154mg, 198mg [ of sodium acetate ], 5ml [ of acetic acids ], and thinner MIKKU aldehyde 317mg mixed liquor was agitated at 60 degrees C for 19 hours. Water and chloroform were added and distributed to reaction mixed liquor, and chloroform extracted the water layer 3 times further. An organic layer and an extract are doubled, and with sulfuric-anhydride magnesium, vacuum concentration is carried out after dryness, a residue is charged to a silica gel column chromatography, and it is eluted by chloroform-ethyl-acetate =1:1 (v/v) mixed solvent, and is 2-thinner millimeter DIN hydrazono. – 5-thinner millimeter DIN imidazolidine-4-ON 62mg was obtained. m. p.154–156 degrees C.

[0109] The following compound was obtained by the same operation as the above.

[0110] (2) 2-benzylidene hydrazono-5-benzylidene thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ tppm:8.49 (s, 1H)

7.21–7.93 (m, 11H).

[0111] (3) 2-thinner millimeter DIN hydrazono-5-thinner millimeter DIN thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ tppm:12.35 (brs, 1H)

8.26(d,J=8.13Hz,1H)

6.79–7.68 (m, 15H).

[0112] (4) 2-(4-trifluoromethyl benzylidene hydrazono)-5-(4-trifluoromethyl benzylidene) thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ tppm:8.61 (s, 1H)

7.67–8.07 (m, 9H).

[0113] Example 4 (1) 2 - Benzylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 1.10g, 520mg [ of sodium acetate ], 10ml [ of acetic acids ], and thinner MIKKU aldehyde 1.34g mixed liquor was agitated at 60–70 degrees C for 16 hours.

[0114] Water and ethyl acetate were added and distributed after cooling reaction mixed liquor, and ethyl acetate extracted the water layer 3 times further. The organic layer and the extract were doubled, with sulfuric-anhydride magnesium, after dryness, vacuum concentration was carried out, the residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted by n-hexane-ethyl-acetate =1:1 (v/v) mixed solvent, and 2-thinner millimeter DIN hydrazono-5-thinner millimeter DIN-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 620mg was obtained.

[0115] NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ tppm: 8.02–8.33 (m, 2H)

7.18~7.78(m,12H)  
 6.69(d,J=15.8Hz,1H)  
 5.95(d,J=11.4Hz,1H)  
 4.53(s,2H)  
 3.81 (s, 3H).

[0116] (2) Methanol 20ml and 2.4ml of 2-N sodium hydroxides were added to 620mg of compounds obtained above, and it agitated under the room temperature for 24 hours. 1-N hydrochloric acid was added to reaction mixture, and it neutralized. It condenses under reduced pressure, recrystallizes by ethanol, and is 1-carboxymethyl-2-thinner millimeter DIN hydrazono. - 5-thinner millimeter DIN imidazolidine-4-ON 417mg was obtained. m. p.246-248 degrees C.

[0117] Example 5 (1) Phenyl isocyanate 3.57g was added after dissolving thiosemicarbazide 2.73g in the mixed solvent of THF80ml and 20ml of water, and it agitated under the room temperature for 6 hours. Vacuum concentration of the reaction mixture was carried out, 100ml of water was added to the residue, precipitation was crushed, and was separated and rinsed, further, the methanol performed recrystallization and 1.80g of white crystal objects was obtained.

[0118] (2) This was dissolved in ethanol 80ml, 1.26g of ethyl chloroacetates and 840mg of sodium acetate were added, and heating reflux was carried out for 16 hours. Reaction mixture is cooled, the crystal which deposited is separated and it is [ 1.65g was obtained. ] 2-(4-phenyl semicarbazono) thiazolidine. - 4 - It turns on.

[0119] NMR(DMSO-d6) deltappm: 11.64 (brs, 1H)

9.01(s,1H)  
 8.92(s,1H)  
 6.82~7.52(m,5H)  
 3.91 (s, 2H).

[0120] The same operation as the above was performed and the following compound was obtained.

[0121] (3) 2-(4-naphthyl semicarbazono) thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:11.56 (brs, 1H)

9.12(s,1H)  
 8.69(s,1H)  
 7.35~8.07(m,7H)  
 3.97 (s, 2H).

[0122] (4) 2-[4-(4-chlorophenyl) semicarbazono] thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:11.47 (brs, 1H)

9.02(s,2H)  
 7.50(d,J=9.01Hz,2H)  
 7.26(d,J=8.79Hz,2H)  
 3.92 (s, 2H).

[0123] (5) 2-(4-benzyl semicarbazono) thiazolidine-4-ON m.p.218-220 degree C.

[0124] (6) 2-[4-(4-fluoro phenyl) semicarbazono] thiazolidine-4-ON m.p.223-225 degree-C(7)

2-(4-butyl semicarbazono) thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:11.43 (brs, 1H)  
 8.56(s,1H)

6.41(t,J=5.9Hz,1H)  
 3.88(s,2H)  
 2.87~3.19(m,2H)  
 1.25(brs,4H)

0.88 (t, J= 6.3Hz, 3H).

[0125] Example 6 (1) Methanol 10ml and 1ml of 2-N sodium hydroxides were added to 2-isopropylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 226mg, and it agitated under the room temperature for 16 hours. 1-N hydrochloric acid was added to reaction mixture, and it neutralized, condensed under reduced pressure, and recrystallized with the methanol, and the 1, 4, 5, and 7-tetraaza bicyclo [4, 3, 0] nonane-5-en -3 and 8-

dione 75mg were obtained.  
NMR(DMSO-d6) delta ppm: 11.00 (brs, 1H)  
10.07(brs,1H)  
3.79(s,2H)  
3.73(s,2H)  
m. p.300 or more degrees C.  
[0126]

---

Since it became timeout time, translation result display processing is stopped.

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the graph which shows with-time change of the amount of albumin excretion in urine.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-201993

(43) 公開日 平成5年(1993)8月10日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D233/88				
A61K 31/415	ADD			
	ADP	7252-4C		
31/425	AGZ	7252-4C		
31/53		7252-4C		
審査請求 未請求 請求項の数4 (全22頁)				最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-222325  
(22) 出願日 平成4年(1992)8月21日  
(31) 優先権主張番号 特願平3-215621  
(32) 優先日 平3(1991)8月27日  
(33) 優先権主張国 日本(JP)

(71) 出願人 000206956  
大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
(72) 発明者 宮嶋 啓介  
滋賀県大津市坂本7丁目30番56号  
(72) 発明者 安井 凡平  
奈良県生駒市辻町882-16  
(72) 発明者 本山 晶章  
滋賀県大津市木下町10-16 和田浜マ  
ンション104号  
(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

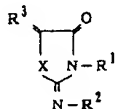
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メイラード反応阻害剤

(57) 【要約】

【構成】 下記式で表される化合物を有効成分とするメイラード反応阻害剤。

【化1】



R<sup>1</sup> はH、カルボキシ低級アルキル等、R<sup>2</sup> は-NHR<sup>1</sup>、-N<sup>+</sup>=R<sup>1</sup> (R<sup>1</sup> はH、フェニルスルホニル等、R<sup>1</sup> は低級アルキリデン等)、R<sup>1</sup> はH<sub>2</sub>、フェニル低級アルキリデン等、Xは-S-、-N(R<sup>1</sup>)- (R<sup>1</sup> はH、カルボキシ低級アルキル等)、R<sup>1</sup> はR<sup>1</sup> 又はR<sup>1</sup> と共にオキソエチレン基を示してもよい。

【効果】 メイラード反応を阻害し糖尿病合併症や老化に伴う疾患の治療に有用。

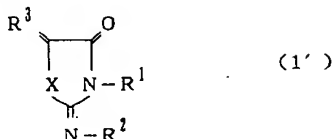


1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、 $R^1$  は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基を示し、

$R^2$  は基- $NHR^1$  ( $R^1$  は水素原子、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基、フェニル低級アルカノイル基又は基- $CO-NHR^1$  ( $R^1$  は低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、フェニル低級アルキル基又はナフチル基を示す。)) を示すか、又は $R^2$  は基- $N=R^1$  ( $R^1$  は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基、低級シクロアルキリデン基又はフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。) を示し、

$R^3$  は水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、

Xは-S-又は-N( $R^1$ )-( $R^1$  は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。) を示し、 $R^1$  と $R^4$ 、又は $R^1$  と $R^1$  は、結合してオキソエチレン基を形成していてもよい。但し、 $R^1$  が水素原子、 $R^1$  が水素原子2個で且つXが-S-の場合は、 $R^2$  は基- $NHR^1$  ( $R^1$  は水素原子又はフェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるフェニルスルホニル基)、又は $R^2$  は基- $N=R^1$  ( $R^1$  は低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基) であってはいならない。更に、 $R^1$  が水素原子、 $R$

2

$R^1$  が基- $N=R^1$  且つXが-S-又は-NH-の場合は、 $R^1$  と $R^1$  は同時にフェニル低級アルキリデン基であってはいならない。更にまた、 $R^1$  が基- $NHR^1$ 、 $R^1$  が水素原子2個で且つXが-S-の場合は、 $R^1$  と $R^1$  は結合してオキソエチレン基を形成してはいならない。] で示される化合物又はその塩。

【請求項2】  $R^1$  が水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基であり、

$R^1$  が基- $NHR^1$  であるか、又は $R^1$  が基- $N=R^1$  ( $R^1$  は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基、フェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基又は低級シクロアルキリデン基を示す。) であり、

$R^1$  が水素原子2個又はフェニル低級アルケニリデン基であり、

Xが-N( $R^1$ )-であり、

$R^1$  と $R^1$  が結合してオキソエチレン基を形成することではなく、 $R^1$  が基- $NHR^1$  である場合は、必ず $R^1$  と $R^1$  が結合してオキソエチレン基を形成する請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】  $R^1$  が水素原子、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基であり、 $R^1$  が基- $NHR^1$  であるか、又は $R^1$  は基- $N=R^1$  ( $R^1$  は低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基又はフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。) であり、

$R^1$  が水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基又はフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。) であり、

$R^1$  が水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基であり、

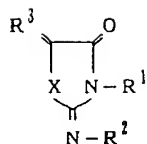
Xが-S-であり、

$R^1$  と $R^1$ 、及び $R^1$  と $R^1$  が結合してオキソエチレン基を形成することはない請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】 一般式

【化2】

50



(1)

〔式中、 $R^1$  は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基を示し、

$R^2$  は基 $-NHR^1$  ( $R^1$  は水素原子、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基、フェニル低級アルカノイル基又は基 $-CO-NHR^1$  ( $R^1$  は低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、フェニル低級アルキル基又はナフチル基を示す。))を示すか、又は $R^2$  は基 $-N=R^1$  ( $R^1$  は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基、低級シクロアルキリデン基又はフェニル環上にカルボキシ基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。)を示し、

$R^3$  は水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、  
Xは $-S-$ 又は $-N(R^1)-$  ( $R^1$  は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。)を示し、  
 $R^1$  と $R^2$ 、又は $R^1$  と $R^3$  は、結合してオキソエチレン基を形成していてもよい。〕で示される化合物又はその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なメイラード反応阻害剤に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】生体内でのメイラード反応は、蛋白質中に存在する遊離アミノ基によってグルコースなどの還元糖のアルデヒド基が求核反応によって攻撃され、アルジミンと呼ばれるシッフ塩基を形成することから始まる。次に引き続いて転移を起こしてより安定なアマドリ化合

物を形成(非酵素的グリケーション)する。アマドリ化合物は、更に他の蛋白質状のアミノ基と一連の反応をすることによって、褐色の蛍光性物質を形成して蛋白質間の架橋を引き起こす。歴史的には、1912年、メイラード(Maillard)が、アミノ酸と還元糖の混合液を加熱すると褐色に着色することを報告し[Maillard, L. C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599(1912)]、それ以降、この反応は、メイラード反応と呼ばれている。この時彼は既にこの反応が、生体中でも起こり得る事を示唆した。1968年、ラーバー(Rabbar)らは、ヘモグロビンの微小画分であるヘモグロビン $A_{1c}$ が、糖尿病患者血中で増加するのを見だし[Rabbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296(1968)]、更にこのヘモグロビン $A_{1c}$ が、ヘモグロビン $\beta$ 鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ転移した型で結合したものであること[Stevens, V. J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998(1977)]等が半明し生体内での非酵素的グリケーションの存在が証明された。

【0003】近年では、更に種々の生体蛋白質がメイラード反応をうけることが確認されている。例えば、グリケーションを受けたヘモグロビン量は、糖尿病患者において約3倍に増加していた[Abraham, E. C. et al., J. Lab. Clin. Med. 102, 187(1983)]。糖尿病患者血清アルブミンでもグリケーション量の増加がみられている[R. D. Lohof and O. H. Wieland, Diabetes, 29, 417(1980)]。また、糖尿病患者から得られた皮膚コラーゲンにおいて、蛍光の増大が認められている[Vincent M. Monnier, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 583(1984)]。非酵素的グリケーションは、健康人においても見られる現象であるが、この褐色の蛍光性物質の蓄積は代謝回転速度の遅い蛋白質で、老化や血糖値の上昇する糖尿病状態において、顕著に観察される。これは、メイラード反応生成物の蓄積量が、血糖値とその標的蛋白質の代謝回転速度等によって決定されるためであるとパトリック(Patrick)らによって論じられている[Patrick, J. S., Thorpe, S. R., Baynes, J. W. Journal of Gerontology 45, 1, B18-23 1990]。

【0004】この様なメイラード反応生成物と糖尿病及び老化に関わる種々の病因との関連が論じられている。たとえば、グリケーション化血清蛋白質をマウスに12週間にわたって静脈内投与すると糖尿病で見られる様な典型的な腎障害を引き起こすこと[B. A. McVerry et al. The Lancet 5, 738(1980)]が報告されている。糖尿病性神経障害の成因の一つとして神経ミエリン蛋白質の非酵素的グリケーションの関与も考えられている[Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431(1982)]。

【0005】眼球レンズクリスタリンは、生合成された後は代謝回転の無い特殊な蛋白質であるが、セラミ(Cerami)らは、このクリスタリンがグリケーションを受けるとジスルフィド結合を有する無色の架橋体と、有色で

5

蛍光を有する架橋体が形成されることを見いだした [Monnier, V. M. & Cerami, A., *Science*, 211, 491 (1981) Monnier, V. M. & Cerami, A., *Biochim. Biophys. Acta*, 760, 97 (1983)]。クリスタリンがグリケーションを受けることによって生じる重合、不溶性化、蛍光の増大、及び褐色化は、加齢に伴うレンズの変化と酷似している [Chiou, S. H., et al., *J. Biol. Chem.* 256, 5176 (1981)]。

【0006】結合組織を構成する蛋白質であるコラーゲン、エラスチンは、代謝回転の非常に遅い蛋白質であるが、腎糸球体基底膜、皮膚、腱などにおいて、グルコースとの結合物が見いだされている [Monnier, V. M., et al., *Maillard Reaction in Food*, *Prog. Food Nutr. Sci.*, 5, 315, Pergamon Press, London]。ブラウンリー (Brownlee) らは、糖尿病ラットにおいて血管壁コラーゲンの架橋が増加し蛍光性物質が蓄積すること、またそれが非酵素的な機構によることを示し [Brownlee, M. et al., *Science*, 232, 1629 (1986)]、動脈壁の硬化との関連も考えられている [Rosenburg, H., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 91, 498 (1979)]。

【0007】以上のように生体内メイラード反応は、糖尿病並びに老化に関わる種々の疾患に関与しているものと考えられる。

【0008】

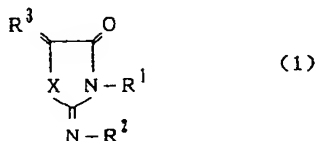
【発明が解決しようとする課題】本発明は新規なメイラード反応阻害剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般式(1)

【0010】

【化3】



【0011】[式中、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基を示し、R<sup>2</sup> は基-NHR<sup>2</sup> (R<sup>2</sup> は水素原子、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基、フェニル低級アルカノイル基又は基-CO-NHR<sup>2</sup> (R<sup>2</sup> は低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、フェニル低級アルキル基又はナフチル基を示す。))を示すか、又はR<sup>2</sup> は基-N=R<sup>2</sup> (R<sup>2</sup> は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデ

6

ン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基、低級シクロアルキリデン基又はフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。)を示し、R<sup>3</sup> は水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、Xは-S-又は-N(R<sup>3</sup>)-(R<sup>3</sup> は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。)を示し、R<sup>1</sup> とR<sup>2</sup>、又はR<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> は、結合してオキソエチレン基を形成していてもよい。]で示される化合物又はその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤が提供される。

【0012】本発明化合物及びその塩は、メイラード反応を阻害することにより、種々の糖尿病合併症、例えば、冠動脈性疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化症、関節硬化症、白内障および網膜症、また、老化によって引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、老人性白内障の治療及び/または予防に有用である。

【0013】本明細書に於て示される各基は、より具体的には夫々次の通りである。

【0014】低級アルキル基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

【0015】低級アルコキシ基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を例示できる。

【0016】ハロゲン原子としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、弗素、塩素、臭素及び沃素原子を示す。

【0017】カルボキシ低級アルキル基としてはカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、2-メチル-3-カルボキシプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるカルボキシアルキル基を例示できる。

【0018】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、6-プロポキシカルボニルヘキシル、5-イソプロポキシカルボニルペンチル、1, 1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルコキシ部分の炭素数が1~6及びアルキル部分の炭素数が1~6であるアルコキシカルボニルアルキル基を例示できる。

【0019】フェノキシ低級アルカノイル基としては、2-フェノキシアセチル、3-フェノキシプロピオン、4-フェノキシブチル、2-フェノキシブチル、6-フェノキシヘキサノイル、2-フェノキシプロピオン、3-フェノキシブチル、4-フェノキシ-3-メチルブチル、5-フェノキシペンタノイル、2-メチル-3-フェノキシプロピオン基等のアルカノイル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝状のフェノキシ低級アルカノイル基を例示できる。

【0020】フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有するフェノキシ低級アルカノイル基としては、2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(3, 4-ジメトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(3, 4, 5-トリメトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、3-(2-プロポキシカルボニルフェノキシ)プロピオン、4-(4-ペンチルオキシカルボニルフェノキシ)ブチル、5-(3-プロポキシカルボニルフェノキシ)ペンタノイル、6-(4-イソブトキシカルボニルフェノキシ)ヘキサノイル、2-(4-ヘキシルオキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(4-ブトキシフェノキシ)アセチル等のフェニル環上に置換基としてアルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシカルボニル基を有するフェノキシ基を有する炭素数2~7の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を例示できる。

【0021】低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等の炭素数が3~8の低級シクロアルキル基を例示できる。

【0022】フェニル低級アルカノイル基としてはフェニルアセチル、3-フェニルプロピオン、4-フェニルブチル、2, 2-ジメチル-3-フェニルプロピオン、5-フェニルペンタノイル、6-フェニルヘキサノイル、2-メチル-3-フェニルプロピオン基等のアルカノイル部分の炭素数が2~6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基であるフェニルアルカノイル基を例示できる。

【0023】フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホン基としては、フェニルスルホン、2-クロルフェニルスルホン、3-クロルフェニルスルホン、4-クロルフェニルスルホン、2-フルオロフェニルスルホン、3-フルオロフェニルスルホン、4-フルオロフェニルスルホン、2-ブロムフェニルスルホン、3-ブロムフェニルスルホン、4-ブロムフェニルスルホン、2-ヨードフェニルスルホン、4-ヨードフェニルスルホン、3, 5-ジクロルフェニルスルホン、2, 6-ジクロルフェニルスルホン、3, 4-ジクロルフェニルスルホン、3, 4-ジフルオロフェニルスルホン、3, 5-ジブロムフェニルスルホン、3, 4, 5-トリクロルフェニルスルホン、2-メチルフェニルスルホン、3-メチルフェニルスルホン、4-メチルフェニルスルホン、2-エチルフェニルスルホン、3-エチルフェニルスルホン、4-エチルフェニルスルホン、3-イソプロピルフェニルスルホン、4-ヘキシルフェニルスルホン、3, 4-ジメチルフェニルスルホン、2, 5-ジメチルフェニルスルホン、3, 4, 5-トリメチルフェニルスルホン、2-メトキシフェニルスルホン、3-メトキシフェニルスルホン、4-メトキシフェニルスルホン、2-エトキシフェニルスルホン、3-エトキシフェニルスルホン、4-イソプロポキシフェニルスルホン、4-ヘキシルオキシフェニルスルホン、3, 4-ジメトキシフェニルスルホン、3, 4-ジエトキシフェニルスルホン、3, 4, 5-トリメトキシフェニルスルホン、2, 5-ジメトキシフェニルスルホン、2-ニトロフェニルスルホン、3-ニトロフェニルスルホン、4-ニトロフェニルスルホン、2, 4-ジニトロフェニルスルホン、3-メチル-4-クロルフェニルスルホン、2-クロル-6-メチルフェニルスルホン、2-メトキシ-3-クロルフェニルスルホン基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基及び炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基から選ばれた基を1~3個有することのあるフェニルスルホン基を例示できる。

【0024】置換基としてフェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基としては、フェニル、2-クロルフェニル、3-クロルフェニル、4-クロルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロムフェニル、3-ブロムフェニル、4-ブロムフェニル、2-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3, 5-ジクロルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 4-ジクロルフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジブロムフェニル、3, 4, 5-トリクロルフェニル基等のハロ

ゲン原子を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0025】フェニル低級アルキル基としてはベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

【0026】低級アルキリデン基としてはメチレン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、tert-ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基を例示できる。

【0027】低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基としては、2-シクロプロピルエチリデン、1-シクロブチルエチリデン、3-シクロペンチルプロピリデン、4-シクロヘキシルブチリデン、1, 1-ジメチル-2-シクロヘプチルエチリデン、5-シクロオクタチルペンチリデン、6-シクロヘキシルヘキシリデン、2-メチル-3-シクロヘキシルプロピリデン、ジシクロプロピルメチレン、2-ジシクロプロピルエチリデン基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を1~2個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝状アルキリデン基を例示できる。

【0028】フェニル低級アルキリデン基としては、ベンジリデン、2-フェニルエチリデン、1-フェニルエチリデン、3-フェニルプロピリデン、4-フェニルブチリデン、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチリデン、5-フェニルペンチリデン、6-フェニルヘキシリデン、2-メチル-3-フェニルプロピリデン基等のアルキリデン部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であるフェニルアルキリデン基を例示できる。

【0029】フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有するフェニル低級アルキリデン基としては、2-クロロベンジリデン、4-フルオロベンジリデン、2- (3-クロロフェニル) エチリデン、1- (4-クロロフェニル) エチリデン、3- (2-フルオロフェニル) プロピリデン、4- (3-フルオロフェニル) ブチリデン、1, 1-ジメチル-2- (4-フルオロフェニル) エチリデン、5- (2-ブロムフェニル) ペンチリデン、6- (3-ブロムフェニル) ヘキシリデン、2-メチル-3- (4-ブロムフェニル) プロピリデン、3-ヨードベンジリデン、2- (4-ヨードフェニル) エチリデン、1- (3, 5-ジクロロフェニル) エチリデン、2- (3, 4-ジクロロフェニル) エチリデン、3- (2, 6-ジクロロフェニル) プ

ロピリデン、4- (3, 4-ジクロロフェニル) ブチリデン、1, 1-ジメチル-2- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチリデン、5- (3, 5-ジブロムフェニル) ペンチリデン、6- (3, 4, 5-トリクロロフェニル) ヘキシリデン、4-フルオロメチルベンジリデン、4-クロロメチルベンジリデン、4-ブロモメチルベンジリデン、4-ヨードメチルベンジリデン、4-ジフルオロメチルベンジリデン、4-トリフルオロメチルベンジリデン、4-トリクロロメチルベンジリデン、2- (2-フルオロメチルフェニル) エチリデン、1- (3-クロロメチルフェニル) エチリデン、3- (3-ブロモメチルフェニル) プロピリデン、4- [4- (2-フルオロエチル) フェニル] ブチリデン、5- [4- (2-クロロエチル) フェニル] プロピリデン、6- [3- (3-クロロプロピル) フェニル] ヘキシリデン、2-メチル-3- [3- (4-クロロヘキシル) フェニル] プロピリデン、2- (3, 4-ジフルオロメチルフェニル) エチリデン、2- (2, 5-ジブロモメチルフェニル) エチリデン、2- (3, 4, 5-トリクロロメチルフェニル) エチリデン、4-メトキシベンジリデン、3, 4-ジメトキシベンジリデン、3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン、1- (3-メトキシフェニル) エチリデン、2- (2-メトキシフェニル) エチリデン、3- (2-エトキシフェニル) プロピリデン、4- (4-エトキシフェニル) ブチリデン、5- (3-エトキシフェニル) ペンチリデン、6- (4-イソプロポキシフェニル) ヘキシリデン、4-ブトキシベンジリデン、1, 1-ジメチル-2- (4-ヘキシルオキシフェニル) エチリデン、2-メチル-3- (3, 4-ジメトキシフェニル) プロピリデン、2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチリデン、2- (3, 4-ジエトキシフェニル) エチリデン、2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) エチリデン、1- (2, 5-ジメトキシフェニル) エチリデン、2-カルボキシベンジリデン、3-カルボキシベンジリデン、4-カルボキシベンジリデン、1- (2-カルボキシフェニル) エチリデン、2- (4-カルボキシフェニル) エチリデン、3- (2, 4-ジカルボキシフェニル) プロピリデン、4- (3-カルボキシフェニル) ブチリデン、5- (2-カルボキシフェニル) ペンチリデン、6- (3-カルボキシフェニル) ヘキシリデン、2-メトキシカルボニルベンジリデン、2- (2-エトキシカルボニル) ベンジリデン、2-ニトロベンジリデン、3-ニトロベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、3, 4, 5-トリニトロベンジリデン、1- (2-ニトロフェニル) エチリデン、2- (4-ニトロフェニル) エチリデン、3- (2, 4-ジニトロフェニル) プロピリデン、4- (3-ニトロフェニル) ブチリデン、5- (3-ニトロフェニル) ペンチリデン、6- (3-ニトロフェニル) ヘキシリデン、2-メトキシ-3-クロロベンジリデン、2-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

ベンジリデン、2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチリデン、1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチリデン、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチリデン、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピリデン、6-(3, 4-ヒドロキシフェニル)ヘキシリデン、2, 4-ジヒドロキシベンジリデン、3, 4, 5-トリヒドロキシベンジリデン、4-メトキシカルボニルベンジリデン、3, 4-ジメトキシカルボニルベンジリデン、3-(2-エトキシカルボニルフェニル)プロピリデン、6-(4-イソプロポキシカルボニルフェニル)ヘキシリデン、4-ブトキシカルボニルベンジリデン、4-ヘキシロキシカルボニルベンジリデン基等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシ部分の炭素数が1~6であるアルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基から選ばれた基を1~3個を有するフェニル基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基を例示できる。

【0030】フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基としては、フェニルビニリデン、4-ニトロフェニルビニリデン、3-フェニルアリリデン、3-(4-ニトロ)フェニルアリリデン、4-フェニル-2-ブテニリデン、4-フェニル-3-ブテニリデン、1-メチル-3-フェニルアリリデン、2-メチル-3-フェニルアリリデン、5-フェニル-2-ペンテニリデン、6-フェニル-2-ヘキセニリデン基等のアルケニリデン部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝状のアルケニリデン部分を有し、フェニル環上にニトロ基を1~3個有することのあるフェニルアルケニリデン基を例示できる。

【0031】低級アルケニリデン基としては、ビニリデン、アリリデン、2-ブテニリデン、3-ブテニリデン、2-ペンテニリデン、2-ヘキセニリデン基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝状のアルケニリデン基を例示できる。

【0032】低級シクロアルケニリデン基としては、2-シクロプロベニリデン、2-シクロブテニリデン、2-シクロペンテニリデン、2-シクロヘキセニリデン、2-シクロヘブテニリデン、2-シクロオクテニリデン基等の炭素数3~8のシクロアルケニリデン基を例示できる。

【0033】フェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基としては、フェノキシメチレン、2-フェノキシエチリデン、1-フェノキシエチリデン、3-フェノキシプロピリデン、4-フェノキシブチリデン、1, 1-ジメチル-2-フェノキシエチリデン、5-フェノキシペンチリデン、6-フェノキシヘキシリデン、2-メチル-3-フェノキシブ

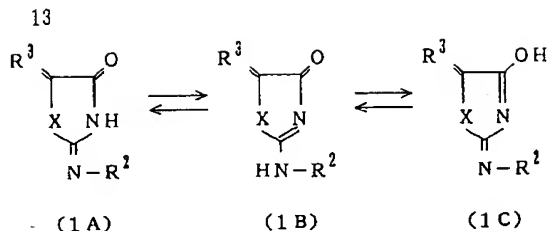
ロピリデン、2-カルボキシルフェノキシメチレン、1-(3-カルボキシルフェノキシ)エチリデン、2-(4-カルボキシルフェノキシ)エチリデン、3-(2-カルボキシルフェノキシ)プロピリデン、4-(3-カルボキシルフェノキシ)ブチリデン、1, 1-ジメチル-2-(4-カルボキシルフェノキシ)エチリデン、5-(2-カルボキシルフェノキシ)ペンチリデン、6-(3-カルボキシルフェノキシ)ヘキシリデン、2-メチル-3-(4-カルボキシルフェノキシ)プロピリデン基等のアルキリデン基部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であるフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を例示できる。

【0034】フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基としては、ベンジリデン、2-フェニルエチリデン、1-フェニルエチリデン、3-フェニルプロピリデン、4-フェニルブチリデン、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチリデン、5-フェニルペンチリデン、6-フェニルヘキシリデン、2-メチル-3-フェニルプロピリデン、4-フルオロベンジリデン、4-クロロベンジリデン、4-ブromoベンジリデン、4-ヨードベンジリデン、2-(2-フルオロフェニル)エチリデン、1-(3-クロロフェニル)エチリデン、3-(3-ブromoフェニル)プロピリデン、4-フルオロメチルベンジリデン、4-クロロメチルベンジリデン、4-ブromoメチルベンジリデン、4-ヨードメチルベンジリデン、4-ジフルオロメチルベンジリデン、4-トリフルオロメチルベンジリデン、4-トリクロロメチルベンジリデン、2-(2-フルオロメチルフェニル)エチリデン、1-(3-クロロメチルフェニル)エチリデン、3-(3-ブromoメチルフェニル)プロピリデン、4-[4-(2-フルオロエチル)フェニル]ブチリデン、5-[4-(2-クロロエチル)フェニル]プロピリデン、6-[3-(3-クロロプロピル)フェニル]ヘキシリデン、2-メチル-3-[3-(4-クロロヘキシル)フェニル]プロピリデン、2-(3, 4-ジフルオロメチルフェニル)エチリデン、2-(2, 5-ジブromoメチルフェニル)エチリデン、2-(3, 4, 5-トリクロロメチルフェニル)エチリデン等のハロゲン原子及び炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン部分を有し、フェニル環上に炭素数1~6の直鎖又は分枝状のハロゲン化アルキル基からなる置換基を1~3個有することのあるフェニルアルキリデン基を例示できる。

【0035】本発明化合物(1)において $R^1 = H$ の時、下記(1A)~(1C)の異性体構造をとり得る。

【0036】

【化4】



【0037】本発明は、これらの異性体、その他の立体異性体、光学異性体、幾何異性体を全て包含する。

【0038】本発明化合物(1)の中には一部公知の化合物が含まれるが、ほとんどの化合物は新規化合物である。

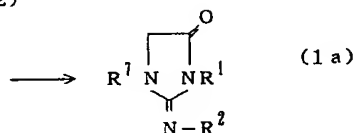
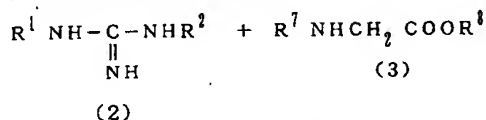
【0039】本発明化合物(1)は種々の方法により製

造することができ、例えば下記反応工程式1~10に示す方法により製造できる。

【0040】[反応工程式1]

【0041】

【化5】



【0042】[式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>7</sup>は前記に同じ。R<sup>8</sup>は通常のエステル残基を示す。] R<sup>8</sup>で示されるエステル残基としては、例えば炭素数1~6の低級アルキル基、フェニル低級アルキル基等が挙げられる。

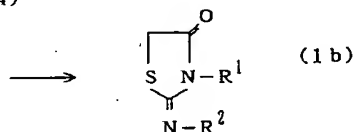
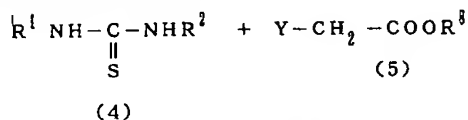
【0043】本反応は、適当な溶媒中、室温~200℃程度、好ましくは60~100℃程度で行われる。本反応に適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、トリ

エチルアミン、トリプロピルアミン等の第3級アミン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の極性溶媒を挙げることができる。一般式(3)の化合物の使用量は一般式(2)の化合物に対し、等モル量以上、好ましくは1~3倍モル量程度使用するのがよい。一般に1~24時間程度で反応は終了する。

【0044】[反応工程式2]

【0045】

【化6】



【0046】[式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>7</sup>は前記に同じ。Yはハロゲン原子を示す。] 本反応は、通常溶媒を用い脱酸剤の存在下で行われる。適当な脱酸剤としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロ

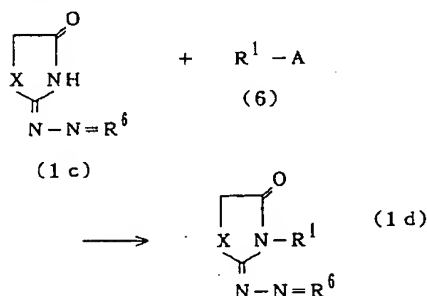
ピルアミン、ピリジン、キノリン、4-ジメチルアミノピリジン、酢酸ナトリウム等の塩基性化合物を挙げることができる。溶媒としては通常のもを広く使用でき、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン

(THF)、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第3級アミン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の極性溶媒を挙げることができる。反応温度は、室温から150℃程度、好ましくは50~100℃程度がよい。一般式(5)の化合物の使用量は、一般式(4)の化合物に対し等モル量以上、好ましくは1~3倍モル量程度がよい。脱酸剤の使用量は、一般式(4)の化合物に対し1~10倍モル量程度、好ましくは1~3倍モル量程度である。反応時間は一般に1~24時間程度である。

【0047】[反応工程式3]

【0048】

【化7】



【0049】[式中、X、R<sup>1</sup> 及びR<sup>δ</sup> は前記に同じ。Aはハロゲン原子を示す。] 本反応は、R<sup>1</sup> が低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である場合は、触媒としてアルカリの存在下、通常の置換反応に従って行われる。本反応に使用される適当なアルカリとしては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等を例示できる。溶媒としては、通常のを広く使用でき、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第3級アミン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の極性溶媒を挙げることができる。反応温度は0~100℃程度がよい。反応時間は1~20時間程度である。一般式(6)の化合物の一般式(1c)の化合物に対する使用割合は1~3倍モル量程度である。上記アルカリの使用量は、一般式(1c)の化合物1モルに対

し1~3モル程度とすればよい。

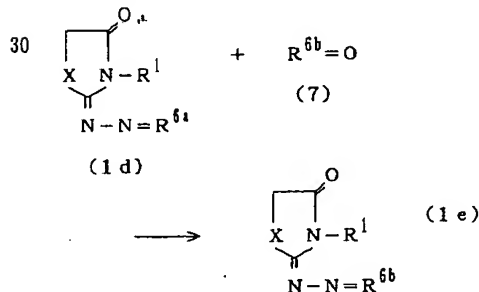
【0050】一般式(1c)に於てXが-N(R<sup>1</sup>)-でR<sup>1</sup> が水素原子の場合は、一般式(6)の化合物の使用割合を一般式(1c)の化合物に対し2~5倍モル量に増大させて反応を行うと、上記置換反応の条件下で同時にR<sup>1</sup> 及びR<sup>1</sup> (=R<sup>1</sup>) で表される上記の基が1位と3位の双方に導入される。

【0051】R<sup>1</sup> がフェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基である場合、本反応は通常のアミド結合生成反応、例えば酸ハライド法に従って行われる。上記酸ハライド法は、脱酸剤の存在下、適当な溶媒中で行われる。脱酸剤としては通常アミド結合生成反応に用いられる各種のもの、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン等を使用することができる。溶媒も通常用いられるもの、例えば水、ベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、ジオキサン、テトラヒドロフラン等を使用できる。一般式(6)の化合物の使用割合は、化合物(1c)に対して、通常少なくとも等モル程度、好ましくは等モル~3倍モル程度とするのが適当である。また、脱酸剤の使用量は、一般式(1c)の化合物1モルに対し1~3モル程度とすればよい。反応温度は通常-30~100℃程度、好ましくは室温~80℃程度であり、20分~20時間程度で反応は終了する。

【0052】[反応工程式5]

【0053】

【化8】



【0054】[式中R<sup>1</sup> 及びXは前記に同じである。R<sup>δ1</sup> は低級アルキリデン基を示し、R<sup>δb</sup> はフェニル環上にハロゲン原子、カルボキシ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル低級アルケニリデン基又はフェニル環上にカルボキシ基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。] 上記反応は、溶媒中、塩基性化合物又は酸性化合物の存在下において行われる。溶媒としては、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシ



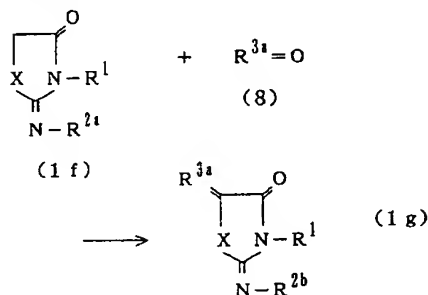
17

ン、メタノール、エタノール、プロパノール、ピリジン、ピコリン、DMF、DMSO等が使用できる。上記塩基性化合物としては、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアルコキシド等が、酸性化合物としては、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、濃硫酸等が使用できる。一般式(7)の化合物は、一般式(1d)の化合物1モルに対し、通常少なくとも等モル程度、好ましくは1~2モル程度使用される。また、塩基性化合物又は酸性化合物は、一般式(1d)の化合物1モルに対し1~2モル程度使用される。反応温度は室温~150℃程度、好ましくは50~100℃程度であり、反応は1~60時間程度で終了する。

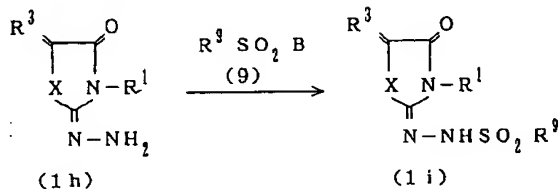
【0055】[反応工程式6]

【0056】

【化9】



【0057】[式中R<sup>1</sup>及びXは前記に同じである。R<sup>1a</sup>は基-N=R<sup>1a</sup>、-N=R<sup>1a</sup>又は基-NHR<sup>1a</sup> (R<sup>1a</sup>は前記に同じであり、R<sup>1a</sup>は低級アルキリデン基を示し、R<sup>1a</sup>はフェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基)を示し、R<sup>1a</sup>はフェニル環上にハロゲン化低級アルキル基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、R<sup>1b</sup>は基-N=R<sup>1b</sup>、-N=R<sup>1b</sup>又は基-NHR<sup>1b</sup> (R<sup>1b</sup>、R<sup>1b</sup>及びR<sup>1b</sup>は上記に同じ)を示す。] 上記反応は、一般式(1f)



【0064】[式中R<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>及びXは前記に同じ。R<sup>1</sup>はフェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル基を示す。Bはハロゲン

18

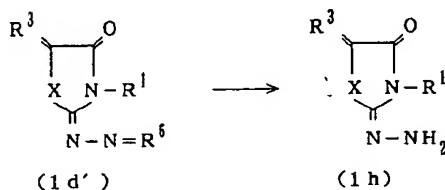
においてR<sup>1a</sup>が基-N=R<sup>1a</sup>の場合は、反応工程式5と同様にして一般式(8)の化合物を一般式(1f)の化合物1モルに対し、通常少なくとも2モル程度、好ましくは2~3モル程度使用して行なわれ、こうして一般式(1g)においてR<sup>1a</sup>が基-N=R<sup>1a</sup>である化合物を得る。

【0058】一般式(1f)においてR<sup>1a</sup>が基-N=R<sup>1a</sup>又は-NHR<sup>1a</sup>の場合は、反応工程式5と同様にして、一般式(8)の化合物を一般式(1f)の化合物に対し、通常少なくとも等モル程度、好ましくは1~2倍モル程度使用して行なわれ、こうして一般式(1g)においてR<sup>1a</sup>が基-N=R<sup>1a</sup>又は-NHR<sup>1a</sup>である化合物を得る。

【0059】[反応工程式7]

【0060】

【化10】

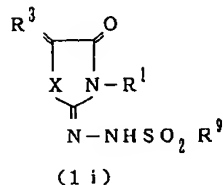


【0061】[式中R<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>及びXは前記に同じ。] 本反応は、有機又は無機の酸性化合物の存在下で行われる。上記に於いて有機又は無機の酸性化合物としては例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、キ酸等を使用することができ、このうち特に塩酸、硫酸等の稀薄な強酸が好ましい。溶媒としては酸に安定な通常の溶媒が使用でき、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、THF、水等が使用できる。酸性化合物の使用量は、一般式(1d')の化合物に対し1~20倍モル量程度である。反応は通常30~120℃程度で、5~60分程度行われる。

【0062】[反応工程式8]

【0063】

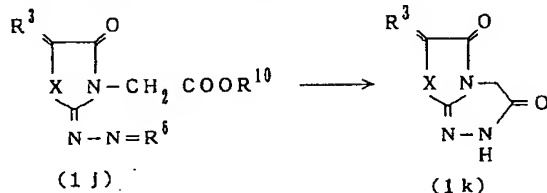
【化11】



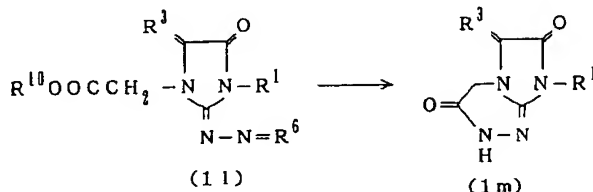
原子を示す。] 本発明化合物(1)のうちR<sup>1</sup>がフェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基である化合物は、反応

19

工程式8に従い通常のスルホン化反応で合成できる。上記反応は、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、THF、水等又はこれらの混液中で、炭酸カリウム等のアルカリの存在下で行なわれる。化合物(9)は、一般式(1h)の化合物1モルに対して通常1〜3モル程度使



【0067】[式中R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>及びXは前記に同じ。R<sup>10</sup>は低級アルキル基を示す。]  
[反応工程式10]



【0069】[式中R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>1</sup>及びXは前記に同じ。R<sup>10</sup>は低級アルキル基を示す。] 反応工程式9又は反応工程式10は、本発明化合物(1)に於いてR<sup>1</sup>及び/又はR<sup>6</sup>が低級アルコキシカルボニルメチル基である場合、これらのいずれかの基と2位の=N-R<sup>1</sup>基とが結合してオキソエチレン基を形成する反応を表す。上記閉環反応は、反応工程式7におけると同様に行われる。反応は通常室温〜150℃程度、好ましくは30〜120℃程度で5〜60分間程度行われる。上記反応は一般式(1j)の化合物を真空中に昇華させることによっても行い得る。

【0070】一般式(1)においてR<sup>1</sup>又はR<sup>6</sup>が低級アルコキシカルボニル低級アルキル基である化合物は、通常のエステル加水分解により対応するカルボキシ低級

用される。反応は通常0〜60℃程度で1〜24時間程度行なわれる。

【0065】[反応工程式9]

【0066】

【化12】

【0068】

【化13】

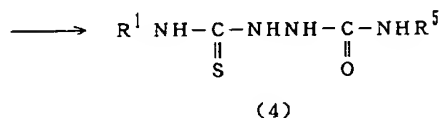
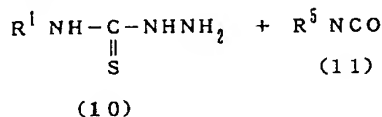
アルキル基を有する化合物に変化させることができる。上記反応には通常溶媒を広く用いることができ、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、THF、水等を用いることができる。反応は通常室温〜120℃程度、好ましくは室温〜60℃程度で、通常1〜24時間程度行われる。上記反応には一般にエステル加水分解に使用されるアルカリが用いられ、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリが用いられる。

【0071】反応工程式2の原料に用いられる化合物(4)には一部公知でないものが含まれる。以下にこれら原料化合物の製造法を示す。

【0072】[反応工程式11]

【0073】

【化14】



(4)

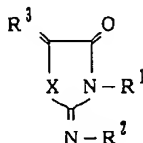
【0074】[式中R<sup>1</sup>及びR<sup>5</sup>は前記に同じ。] 上記 50 反応は、不活性溶媒、例えばジエチルエーテル、TH

F、ジオキサン、水又はこれらの混液中で行われる。化合物(11)は、化合物(10)1モルに対して通常1~3モル程度使用される。反応は通常0~50℃程度で、1~20時間程度行われる。

【0075】本発明化合物のうち、下記一般式で表わされる化合物は、新規化合物である。

【0076】

【化15】



【0077】〔式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基を示し、R²は基-NHR⁴ (R⁴は水素原子、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基、フェニル低級アルカノイル基又は基-CO-NHR⁴ (R⁴は低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、フェニル低級アルキル基又はナフチル基を示す。))を示すか、又はR¹は基-N=R⁴ (R⁴は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基、低級シクロアルキリデン基又はフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。〕を示し、R³は水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、Xは-S-又は-N(R¹)- (R¹は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。))を示し、R¹とR⁴、又はR⁴とR¹は、結合してオキソエチレン基を形成していてもよい。

【0078】但し、R¹が水素原子、R¹が水素原子2個で且つXが-S-の場合は、R²は基-NHR⁴ (R⁴は水素原子又はフェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるフェニルスルホニル基)、又はR²は基-N=R⁴ (R⁴は低級アルキリデン基、フェニル環上

にハロゲン原子、ニトロ基、水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基)であってはならない。

【0079】更に、R¹が水素原子、R¹が基-N=R⁴、且つXが-S-又は-NH-の場合は、R¹とR⁴は同時にフェニル低級アルキリデン基であってはならない。

10 【0080】更にまた、R¹が基-NHR⁴、R¹が水素原子2個で且つXが-S-の場合は、R¹とR⁴は結合してオキソエチレン基を形成してはならない。〕本発明化合物は、医薬的に許容される酸又は塩基化合物の付加塩を包含する。上記塩は上記酸又は塩基を作用させることにより容易に形成される。塩形成に使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、また、場合によっては、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。また上記塩形成に使用される塩基化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

【0081】上記各方法で製造される一般式(1)の化合物及びその塩は、通常分離手段、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等により容易に反応系から単離精製できる。

【0082】本発明メチラド反応阻害剤は、通常一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤または賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。錠剤の形態に成型するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、

ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。カプセル剤の調製は常法に従い、通常上記で例示した各種の担体と本発明化合物を混合し、硬質ゼラチンカプセル、硬質カプセル等に充填して行われる。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましい。これらの形態に成型するに際しては、希釈剤として例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させてもよい。ペースト、クリーム及びゲルの形態に製剤するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0083】本発明医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、特に限定されず広い範囲から適宜選択されるが、通常医薬製剤中に1〜70重量%とするのがよい。

【0084】本発明医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の状態等、また各種製剤形態等に応じて各種決定されるが、通常全身の或いは局所的に、経口または非経口で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の形態で経口投与され、注射剤の形態で、必要に応じ通常の補液と混合して静脈内、筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される他、坐剤として直腸内投与され、又は軟膏剤として塗布される。

【0085】本発明医薬製剤の人に対する投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により適宜選択されるが、通常1日当たり体重1kg当たり約0.1〜100mgの範囲で投与され、該製剤は1日1回から数回に分けて投与されてもよい。もちろん、前記のよう

に投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

#### 【0086】

【実施例】以下、本発明で使用する化合物の製造例を実施例として挙げ、次いで、これら化合物の薬理試験結果及び製剤例を示す。

#### 【0087】実施例1

(1) 1.61gの金属ナトリウムを100mlのメタノールに溶かして、調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に、イソプロピリデンアミノグアニジン4.00gを加え、室温下に1時間攪拌した後、グリシンエチルエステル塩酸塩5.88gを加え、16時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、水とクロロホルムを加えて分配し、水層をさらに3回クロロホルムで抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-メタノール10:1(V/V)混合溶媒により、溶出して白色結晶として、2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン0.81gを得た。

【0088】NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

3.93(s, 2H)

1.99(d, J=5.71Hz, 6H)

m.p. 182~187°C

上記(1)と同様の操作を行い、下記化合物を得た。

【0089】(2) 2-ベンジリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

m.p. 246~248°C.

【0090】(3) 2- $\alpha$ -メチルシンナミリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

m.p. 243~245°C.

【0091】(4) 2-シクロペンチリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:

3.75(s, 2H)

2.29~2.49(m, 4H)

1.65~1.88(m, 4H).

【0092】(5) 2-(1-シクロプロピルエチリデンヒドラゾノ)イミダゾリジン-4-オン

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:

3.81(s, 2H)

1.74(s, 3H)

1.50~1.63(m, 1H)

0.64~0.85(m, 4H)

m.p. 169~172°C.

【0093】(6) 2-シクロヘキシルメチレンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:

7.36(d, J=5.61Hz, 1H)

25

3. 76 (s, 2H)

2. 17~2. 29 (m, 1H)

1. 64~1. 75 (m, 4H)

1. 15~1. 30 (m, 5H)。

【0094】(7) 2-シクロヘキシリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

3. 97 (s, 2H)

2. 50~2. 53 (m, 2H)

2. 28~2. 31 (m, 2H)

1. 66~1. 69 (m, 6H)。

【0095】(8) 2-n-ブタリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

7. 47 (t, J=5. 61 Hz, 1H)

3. 76 (s, 2H)

2. 17~2. 29 (m, 2H)

1. 41~1. 57 (m, 2H)

0. 90 (t, J=7. 26 Hz, 3H)

m. p. 158~162°C。

【0096】(9) 2-ジシクロプロピルメチレンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

3. 79 (s, 2H)

0. 47~1. 06 (m, 10H)。

【0097】(10) 2-(1-トリフルオロメチルエチリデンヒドラゾノ)イミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

11. 28 (s, 1H)。

7. 79 (s, 1H)

3. 98 (s, 2H)

2. 06 (s, 3H)。

【0098】(11) 2-ヘキサフルオロイソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

3. 99 (s, 2H)。

【0099】実施例2

(1) 2. 30 gの金属ナトリウムを150 mlのメタノールに溶解して調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に、ベンジリデンアミノグアニジン5. 70 gを加え、室温下、1時間攪拌した後、イミノジアセテックアシッドジエチルエステル11. 35 gを加え、17時間加熱還流した。

【0100】反応混合物を冷却後、水とクロロホルムを加えて、分配し、水層をさらに、3回クロロホルムで抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-メタノール100:1 (V/V) 混合溶媒により溶出して、2-

26

ルイミダゾリジン-4-オン2. 61 gを得た。

【0101】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

8. 26 (s, 1H)

7. 32~7. 68 (m, 5H)

4. 23 (s, 2H)

4. 01 (s, 2H)

3. 77 (s, 3H)

m. p. 149~153°C。

【0102】(2) 上記で得た化合物2. 61 gにメタノール40 mlおよび2N水酸化ナトリウム14 mlを加え、室温下にて、4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水10 mlを加え、1N塩酸で中和した。不溶物を濾取し、水及びエーテルで洗浄し、2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-カルボキシメチルイミダゾリジン-4-オン1. 82 gを得た。

【0103】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

11. 37 (br s, 1H)

8. 16 (s, 1H)

7. 34~7. 86 (m, 5H)

4. 08 (s, 2H)

4. 02 (s, 2H)

m. p. 218~222°C。

【0104】上記と同様の操作により下記化合物を得た。

【0105】(3) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

4. 15 (s, 2H)

4. 02 (s, 2H)

3. 76 (s, 3H)

1. 97 (s, 3H)

1. 94 (s, 3H)。

【0106】(4) 1-メトキシカルボニルメチル-2-α-メチルシンナミリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

8. 04 (s, 1H)

7. 26 (s, 5H)

6. 72 (s, 1H)

4. 22 (s, 2H)

4. 09 (s, 2H)

3. 78 (s, 3H)。

【0107】(5) 2-(4-カルボキシベンジリデンヒドラゾノ)-1-カルボキシメチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

11. 47 (br s, 1H)

8. 20 (s, 1H)

7. 49 (br s, 4H)

4. 08 (s, 2H)

3. 84 (s, 2H)

m. p. 205~209°C.

### 【0108】実施例3

(1) 2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン154mg、酢酸ナトリウム198mg、酢酸5ml、シンナミックアルデヒド317mgの混合液を60°Cで19時間攪拌した。反応混合液に、水とクロロホルムを加え、分配し、水層をさらにクロロホルムで3回抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=1:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンイミダゾリジン-4-オン62mgを得た。m. p. 154~156°C。

【0109】上記と同様の操作により、下記化合物を得た。

【0110】(2) 2-ベンジリデンヒドラゾノ-5-ベンジリデンチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8. 49 (s, 1H)

7. 21~7. 93 (m, 11H)。

【0111】(3) 2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

12. 35 (brs, 1H)

8. 26 (d, J=8. 13Hz, 1H)

6. 79~7. 68 (m, 15H)。

【0112】(4) 2-(4-トリフルオロメチルベンジリデンヒドラゾノ)-5-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8. 61 (s, 1H)

7. 67~8. 07 (m, 9H)。

### 【0113】実施例4

(1) 2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン1. 10g、酢酸ナトリウム520mg、酢酸10ml、シンナミックアルデヒド1. 34gの混合液を60~70°Cで、16時間攪拌した。

【0114】反応混合液を冷却後、水と酢酸エチルを加えて、分配し、水層をさらに、酢酸エチルで3回抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデン-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン620mgを得た。

【0115】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

8. 02~8. 33 (m, 2H)

7. 18~7. 78 (m, 12H)

6. 69 (d, J=15. 8Hz, 1H)

5. 95 (d, J=11. 4Hz, 1H)

4. 53 (s, 2H)

3. 81 (s, 3H)。

【0116】(2) 上記で得た化合物620mgにメタノール20mlおよび2N水酸化ナトリウム2. 4mlを加え、室温下にて、24時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えて中和した。減圧下濃縮し、エタノールにより再結晶し、1-カルボキシメチル-2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンイミダゾリジン-4-オン417mgを得た。m. p. 246~248°C。

### 【0117】実施例5

(1) チオセミカルバジド2. 73gをTHF80ml、水20mlの混合溶媒に溶解後、フェニルイソシアネート3. 57gを加え、室温下にて、6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水100mlを加えて、沈殿を破砕し、濾取し、水洗し、さらに、メタノールにより再結晶を行い、白色結晶物1. 80gを得た。

【0118】(2) これをエタノール80mlに溶解させ、クロロ酢酸エチル1. 26g、酢酸ナトリウム840mgを加えて、16時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、析出した結晶を濾取して2-(4-フェニルセミカルバゾノ)チアゾリジン-4-オン 1. 65gを得た。

【0119】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

11. 64 (brs, 1H)

9. 01 (s, 1H)

8. 92 (s, 1H)

6. 82~7. 52 (m, 5H)

3. 91 (s, 2H)。

【0120】上記と同様の操作を行い、下記化合物を得た。

【0121】(3) 2-(4-ナフチルセミカルバゾノ)チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

11. 56 (brs, 1H)

9. 12 (s, 1H)

8. 69 (s, 1H)

7. 35~8. 07 (m, 7H)

3. 97 (s, 2H)。

【0122】(4) 2-[4-(4-クロロフェニル)セミカルバゾノ]チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

11. 47 (brs, 1H)

9. 02 (s, 2H)

7. 50 (d, J=9. 01Hz, 2H)

7. 26 (d, J=8. 79Hz, 2H)

3. 92 (s, 2H)。

【0123】(5) 2-(4-ベンジルセミカルバゾノ)  
チアゾリジン-4-オン

m. p. 218~220°C。

【0124】(6) 2-(4-(4-フルオロフェニル)  
セミカルバゾノ)チアゾリジン-4-オン

m. p. 223~225°C

(7) 2-(4-ブチルセミカルバゾノ)チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

11.43 (brs, 1H)

8.56 (s, 1H)

6.41 (t, J=5.9 Hz, 1H)

3.88 (s, 2H)

2.87~3.19 (m, 2H)

1.25 (brs, 4H)

0.88 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

#### 【0125】実施例6

(1) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン226mgに、メタノール10mlおよび2N水酸化ナトリウム1mlを加え、室温下にて、16時間攪拌した。反応混合物に、1N塩酸を加えて中和し、減圧下濃縮し、メタノールにより再結晶し、1, 4, 5, 7-テトラアザビシクロ[4, 3, 0]ノナン-5-エン-3, 8-ジオン75mgを得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

11.00 (brs, 1H)

10.07 (brs, 1H)

3.79 (s, 2H)

3.73 (s, 2H)

m. p. 300°C以上。

#### 【0126】実施例7

(1) 60%水素化ナトリウム96mgをDMF 20mlに氷冷下に懸濁させ、これに、2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン548mgのDMF溶液5mlを徐々に加えて30分間攪拌させた後、クロロ酢酸エチル254mgをゆっくり滴下し、80°Cで、1時間攪拌した。反応混合物を冷却後、水とクロロホルムを加えて分配し、水層をさらにクロロホルムで3回抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン320mgを得た。

【0127】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

8.13 (s, 1H)

7.25~7.60 (m, 5H)

4.71 (s, 2H)

4.41 (s, 2H)

4.14 (s, 2H)

4.17 (q, J=5.9 Hz, 2H)

3.71 (s, 3H)

1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0128】(2) これにメタノール15ml、2N水酸化ナトリウム3mlを加えて、室温下にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水3mlを加え、1N塩酸で中和した。不溶物を濾過し、濾液を再び減圧濃縮し、メタノールにより、再結晶して2-ベンジリデンヒドラゾノ-1, 3-ジカルボキシメチルイミダゾリジン-4-オン180mgを得た。

【0129】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8.12 (s, 1H)

7.33~7.79 (m, 5H)

4.67 (s, 2H)

4.26 (s, 2H)

4.19 (s, 2H)。

#### 【0130】実施例8

(1) 実施例7の(1)で得た2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン230mgに、0.5N塩酸10mlを加え、水蒸気蒸留を40分間行った。反応混合物を冷却後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=1:2 (V/V) 混合溶媒により溶出し、7-エトキシカルボニルメチル-1, 4, 5, 7-テトラアザビシクロ[4, 3, 0]ノナン-5-エン-3, 8-ジオン60mgを得た。

【0131】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10.24 (s, 1H)

4.20 (s, 2H)

4.04 (q, J=6.91 Hz, 2H)

3.98 (s, 2H)

1.20 (t, J=6.81 Hz, 3H)

m. p. 188~193°C。

【0132】(2) これにエタノール5ml、2N水酸化ナトリウム0.3mlを加えて、室温下にて、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を水に溶解させ、1N塩酸で中和し、再び減圧下濃縮しメタノールにより、再結晶し、7-カルボキシメチル-1, 4, 5, 7-テトラアザビシクロ[4, 3, 0]ノナン-5-エン-3, 8-ジオン29mgを得た。

【0133】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8.44 (brs, 1H)

4.33 (s, 2H)

4.09 (s, 2H)

3.93 (s, 2H)。

#### 【0134】実施例9

(1) 60%水素化ナトリウム192mgをDMF 20mlに氷冷下に懸濁させ、これに、2-イソプロピリデンヒ

ドラゾノチアゾリジン-4-オン716mgのDMF溶液約5mlを徐々に加えて、30分間攪拌した後、クロロ酢酸エチル588mgをゆっくり滴下し、室温下にて3時間攪拌した。

【0135】反応混合物に水とクロロホルムを加えて分配し、有機層を水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=10:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン870mgを得た。

【0136】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 4.49 (s, 2H)
- 4.21 (q, J=7.03 Hz, 2H)
- 3.82 (s, 2H)
- 2.01 (d, J=6.38 Hz, 6H)
- 1.26 (t, J=7.25 Hz, 3H)
- m. p. 60~62°C.

【0137】(2) 上記で得た化合物870mgに、氷冷下、メタノール20mlおよび水酸化ナトリウム3mlを加え、1時間攪拌した。反応混合物に、1N塩酸を加えて、中和し、減圧下濃縮し、エタノールにより再結晶し、3-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン280mgを得た。

【0138】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 3.97 (s, 2H)
- 3.81 (s, 2H)
- 1.97 (s, 6H).

【0139】上記(1)及び(2)と同様の操作により、適当な出発原料を用いて、下記各化合物を得た。

【0140】(3) 5-ベンジリデン-2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-カルボキシメチルチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 8.53 (s, 1H)
- 7.50~7.81 (m, 11H)
- 4.16 (s, 2H)
- m. p. 300°C以上。

【0141】(4) 3-(3-カルボキシプロピル)-2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 7.12 (d, J=9.01 Hz, 1H)
- 6.81~7.83 (m, 15H)
- 3.93 (t, J=6.1 Hz, 2H)
- 1.71~2.38 (m, 4H).

【0142】(5) 3-(5-カルボキシペンチル)-2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンチアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 8.21 (s, 1H)
- 6.83~7.59 (m, 15H)
- 3.91 (t, J=6.03 Hz, 2H)
- 1.44~2.54 (m, 8H).

【0143】実施例10

(1) 実施例9の(1)で得た3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン2.0g、0.5N塩酸30mlを加えて、水蒸気蒸留を15分間行った。反応混合物を冷却し、析出した沈殿を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム溶液とクロロホルムを加えて、分配し、有機層を水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=4:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、3-エトキシカルボニルメチル-2-ヒドラゾノチアゾリジン-4-オン870mgを得た。

【0144】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 5.26 (s, 2H)
- 4.29 (s, 2H)
- 4.12 (q, J=7.03 Hz, 2H)
- 1.19 (t, J=7.04 Hz, 3H).

【0145】(2) また、飽和炭酸水素ナトリウム層と水層とを合せて、減圧濃縮し、残渣をエタノールに懸濁後、不溶物を濾去し、濾液を再び減圧濃縮し、水により再結晶を行い、閉環体として、2H-チアゾロ[2,3-c][1,2,4]トリアジン-3,6(4H,7H)-ジオン315mgを得た。

【0146】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 10.79 (s, 1H)
- 4.09 (s, 4H).

【0147】(3) 上記(1)で得た化合物200mgに、氷冷下、ジオキサン15ml、水3ml、炭酸カリウム76mgおよび2,4-ジニトロベンゼンスルホンクロライド300mgを加えた後、室温下にて、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=1:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホンヒドラゾノ)-3-エトキシカルボニルメチルチアゾリジン-4-オン180mgを得た。

【0148】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 8.63 (s, 1H)
- 8.54 (d, J=8.57 Hz, 1H)
- 8.26 (d, J=8.35 Hz, 1H)
- 4.29 (s, 2H)
- 4.14 (q, J=7.01 Hz, 2H)
- 3.92 (s, 2H)
- 1.24 (t, J=7.04 Hz, 3H)

50 m. p. 163~165°C.



【0149】(4) 上記(3)で得た化合物180mgに、エタノール5mlと水酸化ナトリウム0.5mlを加えて室温下20時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で中和した。不溶物を濾取し、水およびエーテルで洗浄し、3-カルボキシメチル-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン130mgを得た。

【0150】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8.86 (s, 1H)  
8.63 (d, J=8.57 Hz, 1H)  
8.23 (d, J=8.57 Hz, 1H)  
4.21 (s, 2H)  
4.14 (s, 2H)。

【0151】上記(3)~(4)と同様の操作により下記化合物を得た。

【0152】(5) 3-カルボキシメチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

7.59~8.04 (m, 4H)  
4.21 (s, 2H)  
3.95 (s, 2H)。

【0153】(6) 2-(4-ブロモベンゼンスルホノヒドラゾノ)-3-カルボキシメチルチアゾリジン-4-オン

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

7.74 (s, 4H)  
4.32 (s, 2H)  
3.98 (s, 2H)。

【0154】(7) 3-エトキシカルボニルメチル-2-フェニルアセチルヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

7.24 (s, 5H)  
4.58 (s, 2H)  
4.19 (q, J=7.0 Hz, 2H)  
4.01 (s, 2H)  
3.72 (s, 2H)  
1.23 (t, J=6.9 Hz, 3H)  
m. p. 200~203°C。

【0155】(8) 3-エトキシカルボニルメチル-2-(4-メトキシベンゼンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

7.80 (d, J=8.79 Hz, 2H)  
6.95 (d, J=8.79 Hz, 2H)  
4.35 (s, 2H)  
4.13 (q, J=7.25 Hz, 2H)  
3.86 (s, 5H)  
1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0156】実施例11

(1) 実施例9の(1)で得た3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン1.03gに、酢酸ナトリウム984mg、酢酸10ml、シンナムアルデヒド2.54gを加え、110~120°Cで16時間攪拌した。反応混合液に、水20mlを加え、析出する結晶を濾取し、ベンゼン-n-ヘキサンより再結晶し、淡黄色結晶として3-エトキシカルボニルメチル-2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンチアゾリジン-4-オン810mgを得た。m. p. 210~212°C。

【0157】(2) 以下実施例2(2)と同様の操作により3-カルボキシメチル-2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンチアゾリジン-4-オンを得た。

【0158】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8.29 (d, J=8.13 Hz, 1H)  
6.89~7.72 (m, 15H)  
4.48 (s, 2H)  
m. p. 300°C以上。

【0159】上記と同様の操作により、下記化合物を得た。

【0160】(3) 3-カルボキシメチル-2-(4-フルオロベンジリデンヒドラゾノ)-5-(4-フルオロベンジリデン)チアゾリジン-4-オンを得た。

【0161】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8.53 (s, 1H)  
7.22~7.89 (m, 9H)  
4.13 (s, 2H)。

【0162】実施例12

(1) 2-ヒドラゾノチアゾリジン-4-オン1.31gに、氷冷下、エーテル20ml、水5ml、炭酸水素ナトリウム840mgおよび2,4-ジニトロベンゼンスルホニルクロライド3.20gを加え、同温度で2時間、室温下で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、再び減圧濃縮し、残渣をエタノール-水で再結晶し、微黄色針晶として2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン600mgを得た。m. p. 204~206°C。

【0163】上記と同様の操作により、下記化合物を得た。

【0164】(2) 2-(4-トルエンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン

m. p. 163~165°C。

【0165】(3) 2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)イミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8.85 (s, 1H)  
8.69 (d, J=8.58 Hz, 1H)  
8.31 (d, J=8.58 Hz, 1H)

3. 87 (s, 2H)。

【0166】実施例13

(1) 実施例9の(1)で得た3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン514mg、酢酸ナトリウム197mg、酢酸10ml、テレフタルアルデヒドリックアシッドメチルエステル393mgの混合液を80℃で3時間撹拌した。反応混合液を冷却し、水を加え、析出する結晶を濾取し、水およびエーテルで洗浄し、710mgの3-エトキシカルボニルメチル-2-(4-メトキシカルボニルベンジリデンヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オンを得た。

【0167】(2) 実施例2の(2)と同様の加水分解反応により、2-(4-カルボキシベンジリデンヒドラゾノ)-3-カルボキシメチルチアゾリジン-4-オンを得た。

【0168】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8.52 (s, 1H)  
7.71~8.12 (m, 4H)  
4.41 (s, 2H)  
4.09 (s, 2H)。

【0169】上記(1)及び(2)と同様の操作により下記化合物を得た。

【0170】(3) 3-カルボキシメチル-2-サリチリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10.72 (s, 1H)  
8.68 (s, 1H)  
6.83~7.63 (m, 4H)  
4.40 (s, 2H)  
4.14 (s, 2H)

m. p. 258~263℃。

【0171】実施例14

(1) 実施例9の(1)と同様にして3-シクロペンチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを得た。m. p. 61~63℃。

【0172】上記と同様にして、下記化合物を得た。

【0173】(2) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-フェノキシアセチルチアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

6.89~7.26 (m, 5H)  
4.84 (s, 2H)  
4.15 (s, 2H)  
2.02 (s, 6H)  
m. p. 172~175℃。

【0174】(3) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-メトキシカルボニルフェノキシアセチルチアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

7.98 (d, J=8.35Hz, 2H)  
6.94 (d, J=8.35Hz, 2H)

4.89 (s, 2H)

4.16 (s, 2H)

3.87 (s, 3H)

2.01 (s, 6H)。

【0175】(4) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチル-3-メチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

4.58 (s, 2H)  
3.95 (s, 2H)  
3.72 (s, 3H)  
3.07 (s, 3H)  
1.93 (d, J=2.64Hz, 6H)

m. p. 90~92℃。

【0176】(5) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-メチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5.65 (brs, 1H)  
3.97 (s, 2H)  
3.11 (s, 3H)  
2.02 (d, J=2.63Hz, 6H)。

【0177】(6) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-1,3-ジメチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

3.83 (s, 2H)  
3.37 (s, 3H)  
3.05 (s, 3H)  
1.99 (s, 6H)。

【0178】実施例15

(1) 公知の方法 [Can. J. Chem., 37, 1597-1607(1959)] により合成した2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン716mg、酢酸ナトリウム394mg、酢酸10ml、テレフタルアルデヒドリックアシッド720mgの混合液を80℃で16時間撹拌した。反応混合液に水とクロロホルムで加え、分配し、水層をさらにクロロホルムで3回抽出した。有機層と抽出液を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム・メタノール=50:1 (v/v) 混合溶媒により溶出し、2-(4-カルボキシベンジリデンヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オンを得た。

【0179】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

8.46 (s, 1H)  
7.77~8.12 (m, 4H)  
3.91 (s, 2H)  
m. p. 300℃以上。

【0180】上記と同様の方法により下記化合物を得た。

【0181】(2) 2-(4-カルボキシフェノキシエチリデンヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン

37

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 12.20 (brs, 1H)  
 7.83~7.93 (m, 3H)  
 7.06 (d, J=8.57 Hz, 2H)  
 4.86 (d, J=4.62 Hz, 2H)  
 3.85 (s, 2H)  
 m. p. 255~260°C.

【0182】(3) 2-(3, 4, 5-トリメトキシベンジリデンヒドラゾノ) チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 11.87 (brs, 1H)  
 8.29 (s, 1H)  
 7.07 (s, 2H)  
 3.81 (s, 9H)  
 3.71 (s, 2H)。

【0183】(4) 2-フェニルプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 11.69 (brs, 1H)  
 7.71 (t, J=5.1 Hz, 1H)  
 7.23 (s, 5H)  
 3.80 (s, 2H)  
 2.49~2.83 (m, 4H)。

【0184】(5) 2-(2-ニトロシンナミリデンヒドラゾノ) チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 7.0~8.25 (m, 7H)  
 3.81 (s, 2H)

実施例16

(1) 実施例10の(3)で得た2-(2, 4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)-3-エトキシカルボニルメチルチアゾリジン-4-オンについて実施例4の(1)と同様の操作を行い5-シンナミリデン-2-(2, 4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)-3-エトキシカルボニルメチルチアゾリジン-4-オンを得た。

【0185】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 8.68 (s, 1H)  
 8.55 (d, J=8.35 Hz, 1H)  
 8.27 (d, J=8.57 Hz, 1H)  
 6.63~7.60 (m, 8H)  
 4.41 (s, 2H)  
 4.15 (q, J=6.81 Hz, 2H)

38

- 1.23 (t, J=5.49 Hz, 3H)。

【0186】上記と同様の操作により下記化合物を得た。

【0187】(2) 2-(2, 4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)-3-エトキシカルボニルメチル-5-(2-α-メチルシンナミリデン)チアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 8.69 (s, 1H)  
 8.55 (d, J=8.79 Hz, 1H)  
 8.28 (d, J=7.92 Hz, 1H)  
 6.80~7.59 (m, 7H)  
 4.42 (s, 2H)  
 4.15 (q, J=7.25 Hz, 2H)  
 2.30 (s, 3H)  
 1.23 (t, J=6.59 Hz, 3H)。

【0188】薬理試験1

下記の方法に従い、試験管内におけるメイラード反応を阻害する本発明化合物の効果を測定した。即ち、pH

- 7.4の0.5M磷酸ナトリウム緩衝液に、100mg/mlの濃度のウシ血清アルブミン、400mMの濃度のグルコース、さらに5mMの試験薬剤を溶解させ、37°Cで2週間培養した。ただし、試験薬剤のうち、実施例1(3)、実施例2(5)、実施例5(3)及び(4)、実施例6(1)、実施例9(2)、実施例10(5)、実施例12(1)及び実施例15(1)の各化合物については、6mM濃度になるように溶解させ37°Cで12日間培養した。培養後、培養液を0.01% (w/v) Tween 80を含む磷酸緩衝化生理食塩水で100倍希釈し、励起波長370nm、蛍光波長440nmで蛍光測定した。阻害率は、以下の式により算出した。

$$\text{【0189】阻害率(\%)} = \{ [ (A-B) - (C-D) ] / (A-B) \} \times 100$$

[式中、Aは、(ウシ血清アルブミン+グルコース)の蛍光、Bは、ウシ血清アルブミンの蛍光、Cは、(ウシ血清アルブミン+グルコース+本発明化合物)の蛍光、Dは、(ウシ血清アルブミン+本発明化合物)の蛍光をそれぞれ示す。] 結果を下記表1に示す。

【0190】

【表1】

実施例 番 号	阻 害 率 (%)	実施例 番 号	阻 害 率 (%)
1 (1)	9.1	9 (4)	9.5
1 (2)	1.0	9 (5)	8.9
1 (3)	2.6	10 (1)	2.2
1 (4)	1.0	10 (2)	1.6
1 (5)	2.7	10 (3)	8.6
1 (6)	1.3	10 (4)	6.9
1 (7)	4	10 (5)	5.9
1 (8)	7	10 (6)	1.4
1 (9)	8	10 (7)	1.3
1 (10)	1.8	10 (8)	1.2
1 (11)	3.9	11 (1)	7
2 (1)	2	11 (2)	8.1
2 (2)	4	11 (3)	3.0
2 (3)	2.5	12 (1)	9.2
2 (4)	6	12 (2)	2.6
2 (5)	4.6	12 (3)	9.3
3 (1)	4.9	13 (1)	1.2
3 (2)	2.4	13 (2)	3.3
3 (3)	5	13 (3)	4.1
3 (4)	9	14 (1)	2.7
4 (1)	5	14 (2)	5
4 (2)	8.8	14 (3)	1.0
5 (2)	1.1	14 (4)	3
5 (3)	4.3	14 (5)	8.2
5 (4)	4.4	14 (6)	3.3
5 (5)	7	15 (1)	6.7
5 (6)	5.4	15 (2)	4.3
5 (7)	5	15 (3)	2.4
6 (1)	7.0	15 (4)	1.0
7 (1)	9	15 (5)	4.3
7 (2)	2	16 (1)	8.9
8 (1)	1.0	16 (2)	9.5
8 (2)	1.7	化合物 A	6.1
9 (1)	3.4	化合物 B	7.3
9 (2)	6.3	化合物 C	4.1
9 (3)	5.9		

化合物 A : 2-ヒドラソノチアゾリジン-4-オン

化合物 B : イソプロピリデンヒドラソノチアゾリジン-4-オン

化合物 C : 2-ヒドラソノイミダゾリジン-4-オン

# 【0191】薬理試験2

DIABETES, 第40巻, 第1328~1334頁  
(1991年)に記載の方法に準じて試験を行なった。

即ち、絶食雄性SDラット(体重170~200g)

へ、ストレプトゾシン(以下「STZ」という)(50  
mg/kg)を静注し、6日後に血糖を測定し、200  
mg/dl以上を示したものをを用いた。このSTZ糖尿  
病ラットについて、24時間の蓄尿中のアルブミンをE  
LISAにより定量し、2群に分け、1群(n=7)に

試験薬剤(実施例12(1)の化合物、10mg/kg  
g)を、1群(n=7)には、試験薬剤を含まない溶液  
を投与し対照群とした。試験薬剤の溶解液には、0.0  
1%のポリソルベイト80を含む生理食塩液を使用し、  
対照群にはこの溶解液のみを投与した。また、無処置の  
同系ラットを正常対照群(n=6)とし、比較検討を行  
なった。投与方法は、腹腔内投与を用い、1日1回の投  
与を6週間行なった。投与開始から2週間後、4週間後  
及び6週間後の尿中アルブミン排泄量を求めた。結果を

図1に示す。

【0192】図1から次のことがわかる。即ち、尿中アルブミン排泄量において、投与後2週間目より、試験薬剤投与群に抑制効果が認められた。そして、この抑制効果は、その後、6週間持続し、最終的に対照群と比較した場合、54%抑制を示していた。

【0193】製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

【0194】

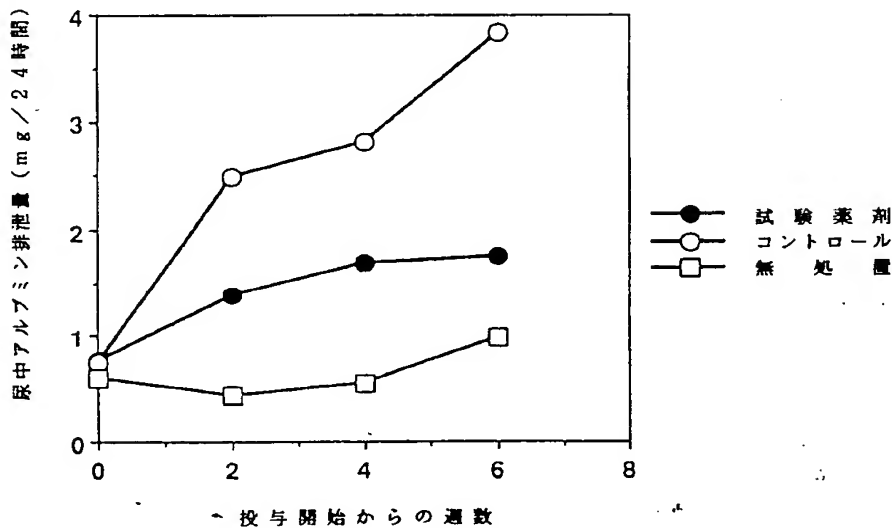
実施例10の(3)

	5 g
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2 g
ステアリン酸マグネシウム	0.2 g
結晶セルロース	4.6 g

【図面の簡単な説明】

【図1】尿中アルブミン排泄量の経時の変化を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
C07D277/54		9051-4C	
487/04	144	7019-4C	
513/04	341	8415-4C	

技術表示箇所

(72)発明者 石川 伸太郎  
京都府京都市左京区山端8-59 修学院  
住宅A-302

(72)発明者 安村 貢一  
滋賀県大津市打出浜8番11-401